

SCHRIFTENREIHE AUS DEM GEBIETE DES ÖFFENTLICHEN GESUNDHEITSWESENS

HERAUSGEGEBEN VON
MINISTERIALDIREKTOR DR. JOSEF STRALAU
UND MINISTERIALRAT DR. ARNOLD HABERNOLL
IM BUNDESMINISTERIUM DES INNERN,
ABTEILUNG GESUNDHEITSWESEN, BONN

HEFT II

19



60

GEORG THIEME VERLAG · STUTTGART

DIE POCKEN

ERREGER, EPIDEMIOLOGIE UND KLINISCHES BILD

VON

PROF. DR. A. HERRLICH

BAYER LANDENIMPFANSTALT MÜNCHEN
INSTITUT FÜR INFektions- UND TROPENMEDIZIN
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

UNTER MITARBEIT VON

DOZ. DR. MED. VET. A. MAYR

BLUTFORSCHUNGSANSTALT
FÜR VIRUSKRANKHEITEN DER TIERE, TüBINGEN

MIT EINEM GELEITWORT VON

PROF. DR. E. RODENWALDT

RUHPOLDING

MIT 52 ABBILDUNGEN IM TEXT
UND 79 TEILS MEHRFARBIGEN ABBILDUNGEN
AUF 34 TAFELN

Review copy - not for sale

19  60

GEORG THIEME VERLAG · STUTTGART

MEINER FRAU,
DEM KAMERADEN,
FÜR DIE MITARBEIT IN AFRIKA
UND INDIEN

Zum Geleit

Nur wenigen ist die Tatsache bekannt, daß die Pocken im Altertum, im Mittelalter, bis in die Neuzeit, wo sie Fuß fassen konnten, die Völker immer mit gleicher Härte und mit gleich schwerem Krankheitsbild heimsuchten und daß sich daran bis heute nichts geändert hat. Wo eine Lücke der Abwehr der Seuche den Zugang öffnet, ist der Ungeschützte nicht weniger als von jeher der Gefahr der Ansteckung ausgesetzt.

Ernstere Warnungen haben noch die letzten Jahrzehnte gebracht. Jedesmal wird der plötzliche Einbruch der unbekannt gewordenen, vergessenen Krankheit von der sich gesichert fühlenden Umwelt als ein Schock empfunden. „Wie ist das möglich gewesen, wo liegt die Schuld?“, wird leidenschaftlich erörtert. Denn diesem Schock geht die erschreckende Erkenntnis gepaart, daß, ist der Feind einmal in den Mauern, seine Opfer genau so hilflos vor uns liegen wie seit Jahrtausenden.

Verkehrt ist die allzu gern geglaubte und gepflegte Erwartung, es verbürgen die erdumfassenden Gesundheitsorganisationen eine stetig zunehmende Sicherheit. Noch erdumfassender entwickelt sich der Verkehr, mit ihm sein Tempo, auch das Lebenstempo des Menschen und das Tempo seines Vergessens.

Größer als je ist die Gefahr, daß die Seuche schleichend in Form unklarer Erscheinungen bei uns Eingang findet, denn nur der erfahrene Arzt wird ihre ersten Zeichen erkennen und auch nur, wenn er an sie denkt. Wer der europäischen Ärzte hat diese Erfahrungen? Nur wenige von ihnen sahen je das qualvolle Sterben eines Pockenkranken, die grauenvollen Bilder einer Epidemie, empfanden als Ärzte die trostlose Hilflosigkeit, das namenlose Leiden zu mildern. Nur wenige, viel zu wenige sind es, die heute in Europa darum wissen, daß hier nichts vergessen werden, daß der Segen der Vergesslichkeit nicht zum Unsegnen werden darf.

Der Verfasser dieses Buches ist einer dieser wenigen und Wissenden. Was er erlebte, wurde ihm zu einem tiefen Gefühl der Verpflichtung. Hier spricht zu uns ein forschender Epidemiologe, der erfahrene klinische Beobachter, der Arzt, der mitfühlende Mensch.

Ruhpolding, im Dezember 1959

Prof. Dr. E. Rodenwaldt

Vorwort

Die großen Pockenepidemien Europas gehören der Vergangenheit an. Einer weltweiten Ausdehnung der Seuche folgte der Rückzug auf Restgebiete in Asien, Afrika und Sudamerika. Aus einer ubiquitären Krankheit war eine tropische Infektion geworden, die in Europa kaum mehr Beachtung fand.

Diese zweifellosen Erfolge der Pockenschutzimpfung rückten seit jeher die Maßnahmen der Impfprophylaxe in den Mittelpunkt des Interesses. Sie nahen auch heute da und dort die optimistische Einstellung, welche die noch nicht restlos gelungene Tilgung der Pocken nur als eine Frage der Organisation ansieht. Die Einfachheit und Wirksamkeit der Impfmaßnahmen mag dieser Ansicht Vorschub leisten und eine „Irradikation“, um diesen im Schrifttum jetzt so beliebten Ausdruck zu gebrauchen, in greifbare Nähe rücken. Sehen wir aber von der Diskussion der Frage ab, ob die vollständige Ausrottung einer Seuche allein durch menschliches Tun je gelungen ist. Wer nur dieses Fernziel vor Augen hat, verliert leicht das Interesse an den kleinen Erfolgen, mit denen wir uns in der Krankheitsforschung meist begnügen müssen. So hat es den Anschein, daß selbst in den Ländern, die noch heute alljährlich von der Variola heimgesucht werden, die Wissenschaftler sich mit den Problemen dieser Infektion nicht mehr systematisch befassen.

Eine Durchsicht der Literatur der letzten 150 Jahre läßt erkennen, daß jede Generation die Pocken neu entdeckte, sobald eine Epidemie an die Existenz der Seuche erinnerte. Mit ihrem Erlöschen ging aber dann der Kontakt und damit das Interesse verloren. In den vergangenen Jahren erlebten wir auch in Deutschland nach einem langen Intervall wieder Pockenfälle und die Ärzte mußten sich mit der Symptomatik vertraut machen. Wir dürfen heutzutage aber nicht damit rechnen, daß dem Ereignis wieder lange Jahre der Ruhe folgen. Der zunehmende Flugverkehr hat die Pockenländer der Erde in unsere nächste Nachbarschaft gerückt. Die stets drohende Gefahr der Einschleppung stellt uns daher die Aufgabe, dem Studium der Pockeninfektion mehr Aufmerksamkeit zu schenken, als das bisher notwendig war.

Das vorliegende Werk soll diesem Anliegen dienen. Es ist der Niederschlag einer jahrelangen Beschäftigung mit dem Thema und die Frucht experimenteller Arbeiten unseres Institutes. Der Darstellung des klinischen Bildes liegen Erfahrungen an einem Krankengut von über tausend Fällen zugrunde. Mehrere Reisen nach Afrika und Asien in den Jahren 1952–1959

und eine Mitarbeit in Pockenspitälern Indiens gaben mir die Gelegenheit, an Ort und Stelle den vielgestaltigen Krankheitsverlauf zu beobachten. Ein Anlaß, zur bekannten Symptomatik der Variola noch wesentlich Neues beizusteuern, ergab sich dabei nicht. Keine der großen Seuchen der Menschheit wurde schon von den alten Ärzten mit solcher Genauigkeit beschrieben, und wir müssen heute noch der Beobachtungsgabe und dem klinischen Blick dieser Kenner der Krankheit ruckhaltlose Bewunderung zollen.

Obwohl das Buch sich in erster Linie an den Humanmediziner wendet, konnte auf eine Besprechung der Tierpocken nicht verzichtet werden. Zum Verständnis der Pathogenese war es notwendig, den verwandtschaftlichen Beziehungen der einzelnen Pockenerreger die Ähnlichkeiten und Verschiedenheiten der Klinik bei Mensch und Tier gegenüberzustellen. Dieses Kapitel soll auch Ausdruck der Reverenz an die veterinärmedizinische Forschung sein, die besonders auf dem Gebiete der Virologie schon so wichtige Ergebnisse beigetragen hat.

Das Buch mag dem Wissenschaftler einen Überblick über den gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse vermitteln und vielleicht zur Bearbeitung eines der noch ungelösten Probleme anregen. Es soll aber auch dem Arzt im öffentlichen Gesundheitsdienst, dem Kliniker und Hygieniker das notwendige Rüstzeug für die Diagnose und für die ersten Bekämpfungsmaßnahmen bei Auftreten von Pocken geben.

Bei der Gestaltung des Inhaltes wurde auf die Impfprophylaxe nur zur Erklärung der Krankheitsmodifikationen eingegangen. Die Pockenschutzimpfung hat sich zu einer durchaus selbständigen Disziplin entwickelt, die darum mit Recht meist eine gesonderte Darstellung findet.

Es bleibt mir nur noch die Verpflichtung, all denen zu danken, die zur Entstehung des Buches beigetragen haben: dem Bayer Innenministerium und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Ermöglichung der wissenschaftlichen Arbeiten im Labor, dem indischen Gesundheitsministerium in Delhi und seinen Behörden für alle Förderung bei der Tätigkeit im Lande, den amerikanischen Dienststellen für die Mithilfe bei der Beschaffung von Material, Herrn Prof. Dr. Matthes, Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg, für die Überlassung seiner Unterlagen und den Herausgebern der Schriftenreihe und dem Georg Thieme Verlag, Stuttgart, für die Aufnahme der zahlreichen Abbildungen wie auch für die Ausstattung. Mein besonderer Dank gilt meinem Mitarbeiter, Herrn Doz. Dr. A. Mayr, für seine Mithilfe sowie den Assistenten im Hause für ihre Unterstützung.

München, Januar 1960

A. Herrlich

Inhaltsverzeichnis

Geleitwort	VII
Vorwort	VIII
Der Krankheitsbegriff	1
Erster Teil: Die Pockenerreger	3
A Die virologischen Grundlagen	5
Systematik	5
Elementarkörperchen — Einschlusskörperchen	10
1 Elementarkörperchen	10
a) Darstellung im Lichtmikroskop durch gefärbte Präparate 11 — b) Darstellung im Phasenkontrast-Mikroskop 14 — c) Darstellung im Fluoreszenz-Mikroskop (nach Hagemann) 15 — d) Darstellung im Dunkel-feld 15 — e) Elektronenmikroskopische Untersuchungen 15	
2 Einschlusskörperchen	32
Allgemeines zur Pathogenese	26
Laboratoriumsmethoden zur Differenzierung der Pockenviren	30
1 Differenzierung im bebrüteten Hühnerei	30
2 Differenzierung durch Beimpfung kleinerer Versuchstiere	37
3 Differenzierung durch Kreuzimmunitätsprüfungen und serologische Reaktionen	38
B Die Eigenschaften der Erreger	40
Das Vakzinevirus	40
1 Morphologie	40
2 Chemie	41
3 Biologie	42
4 Virustoxin	44
5 Rekombination	45
6 Antigene Struktur	45
7 Antikörper	45
8 Tenazität	48
a) Physikalische Einflüsse 49 — b) Chemische Einflüsse 50	
Die Möglichkeiten der Züchtung	50
Züchtung im bebrüteten Hühnerei	51
a) Nach Beimpfung der Chorioallantoismembran 51 — b) Nach Beimpfung der Allantoishöhle 54 — c) Titerbestimmung 55	
Züchtung in der Gewebekultur	55
Züchtung im Versuchstier	62

a) Züchtung im Kaninchen 62 — b) Züchtung im Meerschweinchen 72 —	
c) Züchtung in der erwachsenen Maus 73 — d) Züchtung in der infantilen Maus 74 — e) Züchtung in der Ratte 75 — f) Züchtung im Affen und im Großtier 75	75
Züchtung bei der Vakzination des Menschen	76
Das originäre Kuhpockenvirus	78
Das Variolavirus	78
1 Die Morphologie	79
2 Einschlusskörperchen	81
3 Antigenstruktur und Antikörper	82
4 Tenazität	85
5 Die Züchtung im bebrüteten Hühnerrei und in der Gewebekultur	87
6 Die Züchtung im Versuchstier	89
Das Alastrimvirus	89
Das Problem der Umzüchtung	91
1 Variolavirus — Vakzinevirus	92
2 Vakzinevirus — Kuhpockenvirus	95
Das Melkerknotenvirus	97
Zweiter Teil: Die Pocken des Menschen	100
Aus der Geschichte der Seuche	110
Die heutige Verbreitung der Pocken	120
Zur Pathogenese der Variola	124
Disposition und Immunität	124
Variola major	125
1 Das Inkubationsstadium	129
2 Das Initialstadium	141
3 Das Stadium des Pockenexanthems	146
a) Die Entwicklung auf der Haut 129 — b) Die Erscheinungen auf den Schleimhäuten 131 — c) Die übrigen Symptome 132	159
4 Das Stadium der Abheilung	160
5 Komplikationen und Nachkrankheiten	165
6 Pathologische Anatomie	178
7 Die schweren Krankheitsformen	181
a) Variola confluens 153 — b) Variola pustulosa haemorrhagica (sekundär hämorrhagische Variola) 155 — c) Purpura variolosa (primär hämorrhagische Variola) 160	181
8 Abweichungen vom regulären Verlauf der Variola	181
a) Die Erkrankung des Neugeborenen 165 — b) Variolosis 167 — c) Vakzination und Variola 173 — d) Variola sine exantheme 175 — e) Variola inoculata 176	181
Variola minor	181
Diagnose der Variola	181
1 Die Erkennung am Krankbett	181
a) Das Initialstadium 181 — b) Das initiale Exanthem 181 — c) Das Eruptionsstadium bei Variola vera 182 — d) Variolosis 183	183
2 Die epidemiologischen Daten	XI

3 Die Laborkontrollen	184
4 Weitere Möglichkeiten des Nachweises	188
5 Die Wertung der einzelnen Befunde	183
Die Prognose	193
Die Therapie	195
Über die letzten Pockenepidemien in Europa	198
1 Die Epidemie von Glasgow 1950	198
2 Pockenepidemie von Vannes (Frankreich) vom Dezember 1954 bis März 1955	200
3 Die Epidemie von Heidelberg 1958/59	202
4 Einzelfälle	205
Die Möglichkeiten der Abwehr	206
1 In den endemischen Gebieten	206
2 Die Aufgaben des öffentlichen Gesundheitsdienstes in Deutschland ..	209
a) Die gesetzlichen Grundlagen	209
b) Die praktische Durchführung	211
1 Meldung und erste Maßnahmen 211 — 2 Die Isolierung 212 —	
3 Die Ermittlung der Kontakte 212 — 4 Die Isolierung der Kontakt-	
personen 213 — 5 Die Einrichtung der Isolier- und Beobachtungs-	
stationen 213 — 6 Das Personal 213 — 7 Die Schutzimpfungen 214 —	
8 Die Inkubationsimpfung 215 — 9 Die Entlassung aus der Isolier-	
station 216 — 10 Die Berechnung der Fristen 216 — 11 Sonstige	
Maßnahmen 216 — 12 Die Pockenkommission 216	
Dritter Teil: Die Pocken der Tiere	217
Allgemeine Gesichtspunkte	219
Die Rinderpocken	221
Die Büffelpocken	225
Die Pferdepocken	225
Die Kaninchenpocken (Rabbit-pox)	226
Die Mausepocken — infektiöse Ektromelie	227
Die Pocken der Schweine	229
Die Schafpocken (Sheep-pox)	234
Die Ziegenpocken (Goat-pox)	236
Die Pocken der Affen	239
Die Geflügelpocken (Avian-pox)	242
Behördliche Bekämpfungsmaßregeln bei den Tierpocken	246
I Ermittlungen	247
II Schutzmaßregeln	248
III Impfung	249
IV Desinfektion	249
V Aufhebung der Schutzmaßnahmen	250
Die Menschenpocken im Bild	251
Literaturverzeichnis	257
Sachverzeichnis	293

Der Krankheitsbegriff

Unter *Variola* (Pocken, Blattern) verstehen wir eine fieberhafte, zyklische Allgemeininfektion des Menschen, welche in zeitlich normierten Stadien abläuft und durch einen Hautausschlag charakterisiert ist. Dieser entwickelt sich aus einer makulo-papulösen zur vesikulösen und schließlich zur pustulösen Form und zeigt eine typische Lokalisation. Der Erreger ist ein Virus und gehört zur großen Gruppe der Pockenviren.

Das Wort „Pocken“ stammt aus dem Niederdeutschen und bezeichnet einen Beutel, Sack oder eine Tasche. Damit sollen die Hautveränderungen der Krankheit gekennzeichnet sein. Charakteristisch ist der Name „Blattern“, was soviel wie „Blasen“ bedeutet. Darunter verstand man im Mittelalter auch die Hautveränderungen durch die pustulöse Syphilis und differenzierte deren große Blattern von den kleinen Blattern der Variola. Im Französischen kam diese Unterscheidung durch den Begriff „groses véroles“ und „petites véroles“ und im Englischen durch den allgemein eingeführten Namen „smallpox“ zum Ausdruck. Die Bezeichnung im Italienischen ist „vajuolo“, im Spanischen „viruela“.

Die Pocken haben im Mittelalter in großen Seuchenzügen alle Länder der Erde heimgesucht und in ihrer bösartigen Form eine hohe Zahl von Todesopfern gefordert. Um die Jahrhundertwende erschienen auch Epidemien mit mildereren Krankheitsverläufen. Sie wurden unter dem Namen „Alastrim“ bekannt. Im angloamerikanischen Schrifttum nennt man diesen Verlauf auch „Variola minor“, im Gegensatz zu Variola major, der schwereren Erkrankung. Auch heute noch sind die Pocken weit verbreitet, und sowohl in Asien wie auch in Afrika und Südamerika existieren große endemische Herde.

Im deutschen Sprachgebrauch ist der Begriff „Pocken“ ein Sammelname. Man versteht darunter sowohl Krankheiten des Menschen als auch der Tiere. Nicht alle gehen auf die gleiche Ursache zurück. So sind Karpfenpocken eine völlig andere Krankheit als Säugetierpocken, und die Windpocken, die unechten Pocken des Menschen, trennt man von Variola vera, den echten Pocken.

Die Menschenpocken fassen wir mit den echten Tierpocken in einer großen Gruppe zusammen, die sich durch eine gewisse Einheitlichkeit auszeichnet. Die Krankheitsabläufe zeigen gemeinsame Züge und vor allem sind die Erreger durch gleiche Merkmale charakterisiert. Die Pockenviren gehören zu den wenigen Virusgruppen, die sich bei den zahlreichen Versuchen einer Virusklassifikation stets einheitlich erhalten haben.

ERSTER THEIL

DIE POCKENERREGER

A

Die virologischen Grundlagen

Systematik

Folgende *gemeinsame* Merkmale charakterisieren die Viren der Pockengruppe

a) Die Erreger gehören zu den *größten bisher bekannten Viren*. Sie erscheinen im elektronenmikroskopischen Bild quaderförmig bis oval. Übergangsformen werden beobachtet. Die längsten Maße betragen 200–350 $m\mu$. Strukturell sind alle Pockenviren bereits hoch organisiert. Durch Anwendung enzymatischer Verfahren wurde am Modell des Vakzinevirus eine weitgehende Strukturaufklärung der reifen Partikelchen erreicht. Das Virus besteht nach *Peters* (strukturell) mindestens aus vier Anteilen

- 1 einer umhüllenden, relativ resistenten Membran, über deren Chemie man noch wenig weiß,
- 2 einer peripheren Eiweißschicht,
- 3 einem im Innern gelegenen, ringartigen, Desoxyribonukleinsäure (DNS)-haltigen Kernäquivalent und
- 4 einem Doppelkörper, der ebenfalls ein Protein enthält, das sich aber von dem peripher lagernden Eiweiß (2) unterscheidet

Für alle Pockenviren gilt ein bestimmter Entwicklungszyklus. Im Zytoplasma der infizierten Zelle entstehen nach einer gewissen Latenzzeit gut von der Umgebung abgesetzte, meist feingranulierte Zonen, die als *Matrix* oder *Uroplasmazonen* bezeichnet werden. In diesen Bereichen erscheinen bald runde, von einer einfachen Membran umschlossene Partikel von der Größe der Pockenviren. Das Material in ihrem Innern hat die gleiche Dichte und die gleiche feine Granulation wie das der sie umgebende Zone, was ihnen den Namen „leere Hüllen“ gab. Unter diesen frühen Entwicklungsformen findet man auch noch unvollständige Teilchen, d. h. die „leeren Membranen“ haben sich noch nicht vollständig geschlossen, sie sind an einer Seite noch offen. Allmählich füllen sich die „leeren Hüllen“ mit Masse, sie bekommen zentrale kernähnliche Verdickungen. Gegen Ende des Entwicklungszyklus gehen die nukleoidhaltigen *Zwischenstufen* dann in die reifen Viruspartikelchen über, die nun eine Doppelmembran und ein dichtes, kompaktes Zentrum erkennen lassen.

Die Viren verhalten sich gegenüber physikalischen und chemischen Einflüssen annähernd gleich. Sie sind resistent gegenüber Äthyläther (Ausnahme Poxvirus myxomatosis) und Glycerin und relativ resistent gegenüber Wärmeinaktivierung. Durch Chloroform werden sie aufgespalten.

Eine Pockenerkrankung kann bei ein und demselben Wirt durch verschiedene Pockenviren verursacht werden. Die Pocken der Kühe z B werden einmal durch das Kuhpockenvirus (*Poxvirus bovis*) und zum anderen durch das Vakzinevirus (*Poxvirus officinale*) hervorgerufen. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei den übrigen Tierpocken. Das breiteste Wirtsspektrum besitzt das Vakzinevirus. Es geht praktisch auf allen Säugern an, einige Stämme haften auch auf Hühnern. Die anderen selbständigen Pockenviren dagegen beschränken sich mehr auf ganz bestimmte Wirte, wie z B das Variolavirus auf den Menschen und Affen, das Schafpockenvirus auf das Schaf, das Geflügelpockenvirus auf das Geflügel, das Mäusepockenvirus auf die Maus. Mit dem Namen „Kuhpocken, Schweinepocken, Pferdepocken, Ziegenpocken, Schafpocken“ usw bringt man nur zum Ausdruck, daß dieser und jener Wirt an Pocken erkrankt ist, nicht aber, welches Pockenvirus die Erkrankung verursacht hat.

Die Pockenviren sind außerordentlich *plastisch*. Sie verändern sich sehr leicht. Die Spanne reicht dabei von einer einfachen Modifikation bis zur Mutation. In der Regel laufen die Veränderungen ohne Verlust des spezifischen antigenen Vermögens ab. So erweisen sie sich für die Immunprophylaxe gerade deshalb als besonders geeignet. Über die Ursache dieser Plastizität und ihren Entstehungsmechanismus wissen wir verhältnismäßig wenig. Das Virus kann sich fremden Wirten und Geweben anpassen und dabei im Laufe vieler Passagen erhebliche Umwandlungen seiner biologischen Eigenschaften erfahren. In ähnlicher Weise darf man von einer stetigen, künstlichen Umgehung des natürlichen Infizierungsmodus eine Veränderung erwarten. Inwieweit eine unterschiedliche Dispositions- oder Resistenzlage des Wirtsorganismus eine solche Umwandlung einleitet oder fördert, ist noch nicht geklärt.

Veränderungen des ursprünglich epidemieerzeugenden Agens im Verlaufe von Epidemien können echte Mutationen sein. Ebensogut kann es sich dabei um ein Sichtbarwerden eines bestimmten Antigenkomplexes aus einer begrenzten Anzahl solcher Komplexe handeln, wie sie potentiell in jedem Virus vorhanden sind. In bestimmten Fällen jedenfalls scheint es sich um eine Selektion zu handeln. Diese Stämme können sich dann unter einer Population ausbreiten, die noch einen wirksamen Immunschutz gegen den vorhergegangenen Stamm von einer früheren Epidemie her hat. Experimentell lassen sich z B bei bestimmten Viren durch wiederholte Passagen in immunen Tieren nach einer gewissen Zeit serologisch zu dem Ausgangsvirus differente neue Varianten züchten.

Mutative Veränderungen können bei Pockenviren durch genetische Rekombinationen und Transduktionen sowie durch Defektmutationen am einzelnen Virus zustande kommen. Für alle drei Möglichkeiten ließen sich in jüngster Zeit experimentelle Belege erbringen.

Die Plastizität der Pockenviren findet nun nicht nur ihren Ausdruck in den oben erwähnten selbständigen Formen, sondern sie leiten sich von diesen noch zahlreiche Typen, Varianten und unterschiedliche Stämme ab.

Elementarkörperchen — Einschlusskörperchen

1. Elementarkörperchen

Calmette und *Guerin* fanden bei der Untersuchung von Vakzinelymphe, die am 1. Tage in Kultur war, kleine, runde, unbewegliche Gebilde, die die Granula viel dicker und unbeweglich; sie sind um so zahlreicher, je kräftiger und besser die Lymphe ist.“ 1904 färbte *Borrel* Objektträgerausstriche von Geflügelpockenpusteln mit Löfflerbeize und Karbolfuchsin und fand ebenfalls kleinste Gebilde, die nach ihm den Erreger der Geflügelpocken darstellen v. *Prowazek* wies bei seinen Vakzinestudien (1905) in Ausstrichpräparaten von Kalbspusteln, später in den Epithelzellen der geimpften Hornhaut, eigentümliche Gebilde nach und sprach sie als Entwicklungsstadium des Vakzineerregers an. Da er die Gebilde schon 1½ Stunden nach der Impfung in der Epithelzelle fand, nannte er sie *Initialkörperchen*. Im gleichen Jahre beschrieben *Casagrandi* und *Volpino* ähnliche Körperchen, deren Ätiologie sie aber unterschiedlich auslegten. *Volpino* hielt seine Körperchen für verschieden von den Detrituskörperchen. *Casagrandi* *Paschen* berichtete dann 1907, daß er in Ausstrichen von humanisierter Lymphe und Variolamaterial mit einer besonderen Färbetechnik kleinste, an der Grenze der Sichtbarkeit stehende Gebilde beobachtet habe. Wegen ihres regelmäßigen Befundes sprach er sie damals als vermutliche Erreger an. In späteren Arbeiten wies *Paschen* die spezifische Agglutination der Elementarkörperchen durch Immuns Serum (1913) und eine quantitative Beziehung zwischen ihrer Zahl und der Infektiosität der Lymphe (1927) nach. v. *Prowazek* bestätigte den ersten Befund *Paschens* 1908. Er gab diesen Körperchen den Namen *Elementarkörperchen*, ein Name, der sich bald, wenigstens bei den „großen“ Virusarten, für die Bezeichnung der Viruseinheit eingeführt und durchgesetzt hat (Abb. 1). Nach einem Vorschlag von *Paul* wurden die Elementarkörperchen von Variola- und Vakzinenvirus aus Prioritätsgründen *Paschensche* Körperchen genannt. Die Elementarkörperchen bei Geflügelpocken nennt man aus dem gleichen Grunde *Borrelsche* Körperchen.

In der Folge wurden diese Körperchen von zahlreichen Forschern nicht nur bei Vakzine, Variola, bei Alastrim und bei Geflügelpocken, sondern auch bei den anderen Pockenformen gefunden. Über ihre Ätiologie hat man lange gestritten. Heute weiß man, daß die Elementarkörperchen mit dem Erreger identisch sind. Durch die verhältnismäßig große Gestalt lassen sich die Pockenviren bei geeigneter Färbetechnik gerade noch mit der größtmöglichen Vergrößerung im Lichtmikroskop nachweisen. Elektronenoptische Ausmessungen ergaben als Mittelwerte beim Vakzinenvirus 262 m μ für die lange und 209 m μ für die kurze Achse. Beim Ektromelienvirus ist das Verhältnis

232 $m\mu$ zu 172 $m\mu$ und beim Kanarienvpockenvirus 267 $m\mu$ zu 232 $m\mu$. Diese Achsenverhältnisse (Länge/Breite) sind für die einzelnen Pockenviren charakteristisch (z. B. 1,25 für Vakzine und 1,14 für Kanarienvpocken)



Abb 1 Vakzinevirus-Elementarkörperchen (Lichtmikroskop-Ölimmersion)

Inzwischen ist eine große Zahl von Färbetechniken und Darstellungsmethoden der Elementarkörperchen ausgearbeitet worden. Die wesentlichsten seien kurz angeführt.

a) Darstellung im Lichtmikroskop durch gefärbte Präparate

Uersilberung nach Fontana-Tribondeau-Morosow

- 1 Ausstriche 24 Stunden an der Luft trocknen lassen
- 2 15 Minuten senkrecht in Aqua dest. stellen
- 3 An der Luft trocknen lassen
- 4 Mit Lösung A bedecken, 1 Minute einwirken lassen
- 5 Mit Wasser abspülen
- 6 Mit Lösung B bedecken und 30—60 Sekunden bis zum Aufsteigen von Dämpfen, nicht bis zum Sieden, erhitzen
- 7 90 Sekunden lang in Wasser spülen
- 8 Objektträger mit Lösung C bedecken, 1—2 Minuten lang erwärmen, bis Braunfärbung oder stellenweise Schwärzung eintritt
- In Wasser spülen
- 10 An der Luft trocknen lassen

Lösung A:

Essigsäure	1 ccm
40 % Formalin	2 ccm
Aqua dest.	100 ccm

Lösung B:

Karboisäure	1,0 g
Tannin	5,0 g
Aqua dest	100 ccm

Lösung C:

Zu 20 ccm Aqua dest eine kleine Platinöse 25 %igen Ammoniak geben und tropfenweise 10 %iges Silbernitrat zufügen. Es bildet sich ein wolkiger Niederschlag, der infolge eines geringen Silberüberschusses eine leichte Opaleszenz zeigt. Es werden etwa 0,5 ccm Silbernitratlösung gebraucht. Höherer Gehalt an Silbernitrat liefert keine guten Präparate.

Die Elementarkörperchen erscheinen dunkelbraun bis schwarz auf mehr oder weniger gelbem bis bräunlichem Grunde.

Verlangerte Giemsa-Färbung

Für die Färbung nach Giemsa schlägt Paschen vor:

- 1 Ausstriche lufttrocknen lassen
- 2 10 Minuten Methylalkohol.
- 3 An der Luft trocknen lassen
- 4 48 Stunden Giemsa-Färbung 1 Tropfen Giemsa-Stammlösung auf 5 ccm Aqua dest
- 5 Mit Wasser abspülen
- 6 An der Luft trocknen lassen

Das Variolavakzinevirus ist nach Paschens Angabe rot gefärbt und eben sichtbar.

Uktoriablaufärbung nach Herzberg

Diese Färbung hat sich besonders bewährt und wird bevorzugt zur Schnelldiagnose herangezogen. Es ist wichtig, daß man sich dabei genau an die Vorschriften von Herzberg hält. Die jetzige Technik gibt der Autor in seiner jüngsten Publikation an wie folgt:

Herstellung der Ausstriche

Von einer jungen Pockenblase oder von einem Vakzinebläschen eines Erstimpflings, das noch keine eitrig-pustulöse Beschaffenheit zeigt, Blaseninhalt gewinnen und mittels Deckglas auf gut entfetteten Objektträgern wie einen Blutausstrich dünn ausziehen. Downie empfiehlt bei Variola, direkt Material von dem durch einen Wattetupfer etwas gereinigten Blasengrund zu entnehmen unter Vermeidung von Blutaustritt. Die Ausstriche an der Luft trocknen lassen. Keine Flammenfixierung. Am besten am gleichen Tag mit gepufferter Formolösung bedecken und diese 10 Minuten einwirken lassen. Mit Wasser gut abspülen, trocknen lassen. Die Fixierung ist damit beendet. Die Färbung kann sofort oder nach Wochen erfolgen, z. B. in mikrobiologischen Kursen.

Die Färbung

Vor der Färbung wird die Farbe durch angefeuchtetes Filtrierpapier von leichtem Filtriervermögen filtriert. Unmittelbar vor der Färbung gibt man zuerst

0,5 ml einer gesättigten Zitronensäurelösung in ein Reagenzglas, dann 10 ml

Okular $8\times$ oder $12,5\times$ sind weniger geeignet. Bei künstlichem Licht Blauscheibe und Mättglasscheibe.

Herstellung der 3%igen Viktoriablaulösung

5 g Viktoriablau 4 R zur Virusfärbung nach Herzberg* (von E. Merck, Darmstadt) werden in einem Erlenmeyerkolben, der schon 200 ml Aqua dest. enthält, eingetragen (nicht umgekehrt!). Wiederholt gut umschütteln, bis zum nächsten Tag bei Zimmertemperatur stehen lassen, erst dann, nach erneutem Umschütteln, 1 Std. im Wasserbad auf 60°C erwärmen. Auch hierbei bewegt man den Kolben noch einige Male. Langsam abkühlen lassen. Die Farblösung ist damit verwendungsfähig und hält sich einige Monate. Wenn sie beginnt, schwer filtrierbar zu werden, ist sie unbrauchbar geworden.

Herstellung der gesättigten Zitronensäurelösung

Man bringt etwa 200 g kristallisierte Zitronensäure in 100 ml Aqua dest. ein und läßt mehrere Tage unter wiederholtem Umschütteln stehen, bis ein ungelöster Bodensatz bleibt.

Herstellung der gepufferten Formollösung zur Fixierung der Objektträgerausstriche

1	Formaldehydlösung (Formol) Merck etwa 40 Vol.-% $\text{H}\cdot\text{CHO}$	100,0 ml
	Aqua dest.	300,0 ml
		<hr/> 400,0 ml
2	m/15 Phosphatpufferlösung pH 7,4 (40 ml KH_2PO_4 + 160 ml Na_2HPO_4) nach Sørensen	200,0 ml
	0,85-% NaCl-Lösung	200,0 ml
		<hr/> 400,0 ml

400 ml von 1 zu 400 ml von 2 = 800 ml gepufferte Formollösung. Es handelt sich also um eine m/60 Phosphatpufferlösung mit 5% Formaldehydgehalt, pH etwa 7,1 bis 7,3. Sie ist lange haltbar.

Herstellung der m/15 Phosphatpufferlösung

- 9,078 g primäres Kaliumphosphat (nach Sørensen) in Aqua dest. lösen und auf 1 l auffüllen
- 11,576 g sekundäres Natriumphosphat + 2 Mol H_2O (nach Sørensen) in Aqua dest. lösen, auf 1 l auffüllen. Es ergeben

20 ml von Lösung 1
+ 80 ml von Lösung 2

100 ml m/15 Phosphatpuffer pH 7,4

Die so gefärbten Objektträgerausstriche zeigen auch an dickeren Stellen oder in Tupfpräparaten einen klaren Grund. Die Elementarkörperchen sind

kräftig gefärbt und erscheinen gegenüber der bisher angewandten Färbung ohne Formolvorbehandlung dunkler und größer. Das Plasma virusbefallener Zellen bleibt zart gefärbt und läßt eingelagerte Elementarkörperchen gut erkennen. Die Objektträger können schon unmittelbar, nachdem sie luft-trocken geworden sind, mit gepuffertem Formol vorbehandelt und mit Viktoriablau gefärbt werden.

Bei der Beurteilung der Präparate halte man sich nach *Herzberg* an folgende allgemeine Richtlinien, die für alle Färbungen gelten:

1. Zunächst nur das als Elementarkörperchen in Betracht ziehen, was — wenigstens im freien Gesichtsfeld — gleich groß und gleich stark gefärbt ist. Man muß Doppelformen finden.
2. Zellgranula sind verschieden groß und in der Nähe von Zellen dunkler gefärbt. Fadenförmige Gebilde sprechen gegen Virus.
3. Für Elementarkörperchen charakteristisch sind Sternbild- und Häufchen-lagerung. Ganz gleichmäßige Anordnung, so daß das Gesichtsfeld wie bestäubt aussieht, ist verdächtig auf unspezifische Gebilde (Serumkörnchen, Farbniederschläge).
4. Die besten Gesichtsfelder liegen oft an den dünnen Stellen des Ausstriches. Der Anfang gerät gelegentlich zu dick.
5. Weitere Hilfsmittel sind keine. Färbbarkeit durch Fuchsin oder Methylenblau, Durchmesser nach Spezialfärbung etwa ein Fünftel eines *Staphylococcus*.
6. Bevor man behauptet, Virus gefunden zu haben, immer wieder gute Vergleichsausstriche von Variola-Vakzine, Ektromelia betrachten.

b) Darstellung im Phasenkontrast-Mikroskop

Die Darstellung der Elementarkörperchen im Phasenkontrast-Mikroskop ermöglicht eine schnelle Diagnose. In schwierigen Fällen ist jedoch bei der Suche nach Elementarkörperchen ein gefärbtes Präparat vorzuziehen.

Über die Darstellung von Viren durch das Phasenkontrast-Verfahren ist verhältnismäßig wenig gearbeitet worden. *Hofer* und *Richards* (1945) konnten Bakteriophagen und *Barer* (1948) das Psittakose- und Vakzinevirus auf diese Weise sichtbar machen. Die ersten überzeugenden Bilder von Pockenviren im Phasenkontrast zeigten *Herzberg* und *Bommer* 1953. Die Autoren verwendeten Ausstriche auf Objektträgern, die mit einer dünnen Agarschicht überzogen waren und dann mit einem Deckglas versehen wurden. Diese Methode hat den Vorteil, daß Flüssigkeit, lösliches Eiweiß und Salze von der Agarschicht aufgenommen werden und das Bild nicht stören. Die letzte Arbeit über die Darstellung von Viren der Pockengruppe im Phasenkontrast-Mikroskop stammt von *Storckenius* (1954).

c) Darstellung im Fluoreszenz-Mikroskop (nach Hagemann)

Die Darstellung der Elementarkörperchen durch die Fluoreszenzmikroskopie erfolgt dadurch, daß die Viruskörperchen mit fluoreszierenden Stoffen, *Fluorochromen*, in einer dem gewöhnlichen Färbeverfahren ähnlichen Weise „angefärbt“ und dann im Mikroskop durch UV-Bestrahlung fluoreszierend, also leuchtend sichtbar werden. Die Fluoreszenzfärbung der Viren geschieht nach *Hagemann* am besten durch eine 15 Sekunden dauernde Behandlung mit wäßrigem, phenolhaltigem Primulin (1:1000) und Abspülen mit destilliertem Wasser.

1 ■ Primulin wird in 1000 ml Aqua dest gelöst, 20 ml Phenolum liquefactum zugesetzt und dann kräftig durchgeschüttelt. Im Dunkeln aufbewahrte Primulinlösung ist nach mehreren Tagen noch unvermindert wirksam.

Die besten Bilder erhält man durch „Färben“ der unvorbehandelten Präparate. Es können jedoch auch Fixationsmittel zur Anwendung kommen. Nach *Hagemann* lassen Äthylalkohol (96 %; 5—10 Min) oder Formalinbehandlung (1—4 %; 5—10 Min) die nachherige Primulinfluoreszenzfärbung fast unbeeinträchtigt. Auch eine Hitze-fixation verhindert eine spätere Fluoreszenzmikroskopische Darstellung nicht.

Die Fluoreszenzmikroskopisch beobachteten Elementarkörperchen erscheinen als leuchtende, Fluoreszenzlicht ausstrahlende Gebilde auf mehr oder minder dunklem bis violetterem oder nur schwach aufgehelltem Untergrund.

d) Darstellung im Dunkelfeld

Im Dunkelfeld leuchten die Elementarkörperchen auf. Eine besondere, von den üblichen bakteriologischen Verfahren abweichende Präparationstechnik ist nicht erforderlich.

e) Elektronenmikroskopische Untersuchungen

Die Vermehrung der Elementarkörperchen

Die Anwendung elektronenmikroskopischer Darstellungsmethoden beim Studium der Pockenviren hat in den letzten Jahren wesentlich zur Erweiterung unserer Kenntnisse über die Eigenschaften dieser Viren beigetragen.

Die ultrahistologische Untersuchung von infiziertem Gewebe zeigte, daß die Virusteilchen in der Wirtszelle einen Entwicklungszyklus durchmachen, der, soweit sich bis jetzt übersehen läßt, allen Pockenviren gemeinsam zu sein scheint. *Gaylord* und *Melnick* fanden 1953 beim Vakzine-, beim Ektromelia- und beim Molluscum-contagiosum-Virus im Zytoplasma infizierter Zellen verschieden geformte, anscheinend aus einer sogenannten Matrix hervorgehende Virusteilchen, die sie für aufeinanderfolgende Entwicklungsstufen der Elementarkörperchen hielten. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen *Morgan* und Mitarbeiter. Sie sahen im Zytoplasma der mit

Vakzine- und Geflügelpockenvirus infizierten Zellen der Matrix entsprechende Zonen, welche aus einem feingranulierten Material bestanden. Ferner beobachteten sie runde, die gleiche feingranulierte Struktur (Viroplasma) aufweisende Viruspartikel. Diese Virusteilchen waren von einer einfachen Membran umgeben und enthielten ein exzentrisch gelegenes, dichtes, kernähnliches Körperchen. Die Autoren nahmen an, daß in den granulierten Bezirken, deren Peripherie häufig von inkompletten Membranen umsäumt wurde, die runden Virusteilchen gebildet werden.

In den Randgebieten der Zellen und in den extrazellulären Räumen wurden etwa gleichgroße Partikel mit einem von einer doppelten Membran umgebenen Innenkörper gefunden. Durch die Beobachtung von Gewebekulturzellen in verschiedenen Infektionsstadien trugen *Bauer* und *Constantin* bei Versuchen mit dem *Shopeschen* Kaninchen-Fibrom-Virus und die Arbeiten von *Higashi* und Mitarbeitern über das Vakzine- und das Elektromelievirus weiter zur Klärung der Frage nach den Bildungszentren der Viruspartikel und nach der Reihenfolge ihres Auftretens bei.

Über die Art, wie das infizierende Agens in die Zelle eindringt, konnten bis jetzt nur Vermutungen angestellt werden. Abgesehen von gewissen Abweichungen und Besonderheiten bei den einzelnen Pockenarten und bei Verwendung verschiedener Wirtszellen verläuft nach unserer heutigen Kenntnis die Entwicklung der Pockenviren so, daß im Zytoplasma der infizierten Zelle gut von der Umgebung abgesetzte, meist feingranulierte Zonen entstehen, die als Matrix oder Viroplasmazone bezeichnet werden. In diesen Bereichen erscheinen runde, von einer einfachen Membran umschlossene Partikel in der Größe der Pockenviren.

Das Material im Innern dieser Teilchen hat die gleiche Dichte und die feine Granulation wie das der sie umgebenden Zone. Unter diesen frühen Entwicklungsformen der Viruspartikel sieht man neben solchen, die einen Innenkörper enthalten, auch unvollständige Gebilde (Abb. 2) und ganz oder nur teilweise geschlossene, leere Membranen. Die Anzahl der ovalen bis runden, von einer einfachen Membran umgebenen Körper nimmt im weiteren Verlauf der Infektion ab. Es treten zuerst vereinzelt, später in überwiegender Mehrzahl dichtere, von einer Doppelmembran umgebene Partikel auf, die als reife Virusteilchen bezeichnet werden (Abb. 3). Im Zytoplasma liegen sie verstreut oder auch in größeren Anhäufungen zusammen. Sie werden aber auch in den interzellulären Räumen angetroffen.

Beim *Shopeschen* Kaninchen-Fibrom-Virus sahen *Bernhard* und Mitarbeiter im Viroplasma zusammen mit den Viruspartikeln lamellenartige Gebilde mit Kristallgitterstruktur. Auch bei den originären Schweinepocken beschrieb *Rezko* kürzlich im Zytoplasma das Auftreten solcher Lamellen (Abb. 4) und daneben etwa 800 m μ dicke, große Körper mit kristallgitterartigen Strukturen (Abb. 5). Über die Ursache des Vorkommens und über die Bedeutung dieser Gebilde herrscht noch Unklarheit.

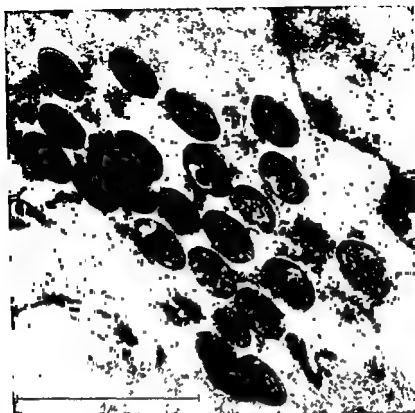


Abb 2 Entwicklungsformen von Vaccinevirus-Partikeln in einer Viroplasma-Zone im Zytoplasma einer Schweinehaut-Epithelzelle. Rechts oben ein Teil des Zellkerns, links unten Zellgrenze und Zellzwischenraum. Vergr. 54 000mal (Reczko)

Die Form der Elementarkörperchen

Die in der üblichen Art auf Objektträgerfolien angetrockneten und bedampften reifen Viruspartikel haben eine quaderförmige Gestalt (Abb 6). In Dunnschnitten kommt dies bei der Mehrzahl der intrazellulär gelegenen Virus-Teilchen weniger deutlich oder gar nicht zum Ausdruck. *Hertzberg* vertritt die Ansicht, daß die Quaderform ein durch Trocknung und andere Eingriffe entstandenes Kunstprodukt ist und daß die rundovale Gestalt der in der Zelle liegenden Viruspartikel der natürlichen Form entspricht. Demgegenüber ist zu bedenken, daß die durch ein quaderförmiges Gebilde mit abgerundeten Kanten willkürlich gelegten Schnitte nur in günstigen Fällen annähernd rechteckige Schnittflächen ergeben und daß die von der



Abb 3 Reife Partikel des originären Schweinepockenvirus im Zytoplasma einer Schweinehautepithelzelle Links oben Querschnitt durch ein reifes Virus-
teilchen Vergr 105 000mal (Reczko)

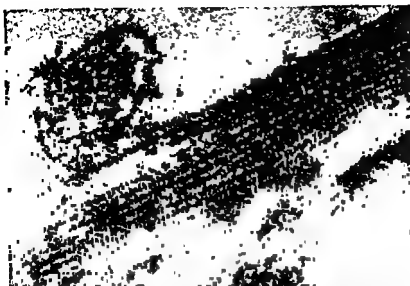


Abb 4 Lamellen mit kristallgitterartiger Struktur im Zytoplasma einer mit dem originären Schweinepockenvirus infizierten Epithelzelle. Links oben Entwicklungsform eines Viruspartikels. Vergr. 150 000mal (Reczko)



Abb 5 Dichter Körper mit kristallgitterartigen Emlagerungen im Zytoplasma einer mit dem originären Schweinepockenvirus infizierten Epithelzelle. An den dichten Körper angelagert Teile reifer Viruspartikel. Vergr. 200 000mal (Reczko)



Präparationsmethode abhängige, mehr oder weniger starke Neigung zur Bildung der Quaderform nur bei den Viren der Pockengruppe vorhanden ist. Vielleicht führen hier neue Einbettungsverfahren weiter.

Ahnliche Probleme sind in letzter Zeit bei den Adenoviren mehrfach erörtert worden. Nachdem diese Viren, intrazellulär in Dünnschnitten dargestellt, zunächst von rein kugeltiger Gestalt zu sein schienen, wurden sie später als vieleckig und schließlich von Horne und Mitarbeitern als Ikosaeder beschrieben.

Nicht ohne Bedeutung ist die Frage nach der Gestalt der Pockenviren in diagnostischer Hinsicht und bei der Frage der Eingruppierung. Alle bisher untersuchten Virusarten, bei denen die obenbeschriebenen Entwicklungsstufen der Elementarkörperchen beobachtet wurden, haben Quaderform. Die einzige bisher bekannte Ausnahme bilden die reifen Teilchen des Stomatitis-papulosa-Virus, die auch in bedampften Tupfpräparaten eine ovoide bis walzenförmige Gestalt aufweisen. Das Virus der Stomatitis papulosa wird nach der internationalen Klassifikation noch nicht zu den Pockenviren gerechnet, seine biologischen und morphologischen Eigenschaften, soweit sie bekannt sind, sprechen aber für seine Zugehörigkeit zu dieser Gruppe.

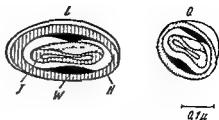
Der Aufbau der Elementarkörperchen

Durch die Anwendung enzymatischer Untersuchungsmethoden wurde eine weitgehende Strukturauflärung der reifen Vakzine-Virus-Partikel erreicht. Dawson und McFarlane stellten schon 1948 fest, daß die quaderförmigen Teilchen einen zentralen Innenkörper besitzen, der nicht durch Pepsin, wohl aber durch Desoxyribonuklease angegriffen wird. Peters und Mitarbeiter haben, von diesen Versuchen ausgehend, den Aufbau der reifen Viruspartikel eingehend studiert und kamen zu dem Ergebnis, daß das Vakzine-Elementarkörperchen aus den schon erwähnten vier Anteilen, besteht, nämlich

- aus einer Membran,
- einer peripheren Eiweißschicht,
- einem Kernäquivalent und
- einem Doppelkörper, der ein vom peripher angeordnetes Eiweiß unterscheidbares Protein enthält.

Auf Grund dieser Befunde und unter Berücksichtigung der aus Dünnschnitten und bedampften Präparaten bekannten Formen hat Peters den Aufbau des Vakzine-Elementarkörperchens als quaderförmiges Teilchen schematisch dargestellt. Diesem Schema haben Herzberg und Kleinschmidt ein Modell des Kanarienvirus gegenübergestellt (Abb. 7).

L = Längsschnitt
Q = Querschnitt
J = Innenkörper
W = Wulst
H = Hülle



Modell eines Kanarienvogel-Pockenelementarkörperchens nach Herzberg



Schematische Darstellung eines Vakzine-Elementarkörperchens nach Peters

Abb 7

2. Einschlusskörperchen

Im Verlaufe aller Pockenerkrankungen werden in bestimmten infizierten Zellen sog. *Einschlusskörperchen* ausgebildet. Sie sind ein wesentliches Charakteristikum der Pocken überhaupt (Abb 8).

Unter Einschlusskörperchen versteht man typische, reproduzierbare Veränderungen im Zytoplasma oder im Kern bzw. im Zytoplasma und im Kern bestimmter Zellen, die entweder durch die Einwirkung eines Virus, durch chemisch-physikalische Einflüsse oder durch bislang noch unbekannte Agenzien entstehen.

Die Natur der Pockeneinschlusskörperchen war lange nicht bekannt. *Guarnieri* selber hielt die von ihm zuerst in der experimentell infizierten Kaninchenhornhaut gefundenen Gebilde für die Erreger der Variola bzw. der Vakzine und deutete sie als Protozoen. Seine Auffassung wurde von vielen seiner Zeitgenossen geteilt (v. *Wasielewski*, 1901, *Bosc*, 1903-04, *Councilman*, *Magrath* und *Brinkerhoff*, 1904). Andere sahen sie als Reizprodukte der Zelle (*Hukkel*, 1898) oder als Degenerationsprodukte der Leukozyten an (*Salmon*, 1897), vermuteten ihre Abstammung von Zentrosomen (*Ferroni* und *Massari*), dachten an ausgetretene Nukleolen (*Babes*, *Copeman* und *Mann*) oder an typische Degenerationsprodukte als Folge einer Zellreaktion (*Süßfle*). In den letzten Jahren stand dann v. *Prowazek's* Theorie im Vordergrund, der in den *Guarnieri*-Körperchen Gebilde sah, die den bisher unbekannten Erreger umhüllen. Letztere Ansicht, von den meisten Autoren übernommen, ist auch in die Hand- und Lehrbücher eingegangen.



Abb 8 Kaninchenkornea mit Vakzinevirus beimpft Proliferation der Epithelzellen
Einschlußkörperchenbildung

Durch die modernen Nachweis- und Präparationsmethoden weiß man heute, daß die Pockeneinschlußkörperchen zahlreiche Viruselemente enthalten, die in Form großer Klumpen in der Zelle zusammengeballt sind. Über die Feinstruktur dieser im Lichtmikroskop sichtbaren Gebilde sind wir heute durch die Ergebnisse der Elektronenmikroskopie besser unterrichtet. *Eaves* und *Flewett* zeigten, daß die bei Geflügelpocken auftretenden *Bollingerschen* Körperchen in der Hauptsache aus dichtgelagerten, reifen Viruspartikeln bestehen. Aus den Arbeiten von *Constantin* und *Febvre* und *Bernhard* am *Shopeschen* Kaninchen-Fibrom-Virus sowie von *Reczko* am originären Schweinepockenvirus geht hervor, daß sowohl Viroplasmazonen mit frühen Entwicklungsformen, als auch Anhäufungen von reifen Viruspartikeln lichtmikroskopisch als Einschlußkörperchen zur Darstellung kommen können. Bei anderen Pockenviren unter Anwendung anderer Versuchsbedingungen muß aber mit unterschiedlichen Ergebnissen gerechnet werden.

Nach der Lage in der Zelle unterscheidet man allgemein

1. Kerneinschlußkörperchen,
2. zytoplasmatische Einschlußkörperchen.
3. Einschlußkörperchen in Kern und Zytoplasma.

Die Pockeneinschlußkörperchen liegen vorwiegend intraplasmatisch. Sie sind azidophil. Bezüglich Größe, Zahl und Aufbau wie auch Ausbildung in verschiedenen Zellarten bestehen Unterschiede zwischen den einzelnen Pockenarten. Diagnostisch verwertbar sind diese Unterschiede besonders zwischen den Einschlußkörperchen der Variola und Vakzine auf der einen und denen der Kuhpocken auf der anderen Seite. Im einzelnen wird hierauf noch eingegangen. Die Einschlußkörperchen der Geflügelpocken differieren von denen der anderen Pocken. Sie sind stark fetthaltig und färben sich gut mit Sudan, zudem sind sie wie die anderen auch eosinophil.

Die Elementarkörperchen sind nicht in allen Phasen ein integrierender Bestandteil der Einschlußkörperchen. Bei der Ektromelie z. B. geht die Bildung der Einschlußkörperchen zeitlich voraus, dann erst lagern sich in ihnen die Elementarkörperchen ein. Hierbei ist allerdings zu fragen, inwieweit die Elementarkörperchen nicht doch schon als „Vorstufen“ gleich zu Beginn der Einschlußkörperchenbildung vorliegen. Anhaltspunkte hierfür gibt es.

Die Einschlußkörperchen enthalten regelmäßig Ribose- bzw. Desoxyribosenukleotide. Sie scheinen sich aus dem Golgi-Apparat und aus den Mitochondrien zu entwickeln. Bei der Ektromelie ließ sich diese Entwicklung unmittelbar verfolgen. Bedeutungsvoll dürfte weiter sein, daß Einschlußkörperchen bislang weder in Knochen-, Knorpel- noch Muskelzellen beobachtet wurden, ferner, daß z. T. nur einzelne Zellarten betroffen sind. Alle diese Beobachtungen weisen darauf hin, daß enge Beziehungen zwischen den die Einschlußkörperchen auslösenden Agenzien und dem Zellstoffwechsel bestehen.

Aus Prioritätsgründen werden die Einschlußkörperchen bei den verschiedenen Pocken wie folgt bezeichnet:

Pockenform	Bezeichnung der Einschlußkörperchen	Hauptsächlich betroffene Zellsysteme
Variola, Alastrim Vaccinia	Guarniersche Körperchen	Epithel-, Endothel- und Bindegewebszellen
Schafpocken	Borrelische Körperchen	Haut
Geflügelpocken	Rivoltasche Körperchen Bollingersche Körperchen Bollinger-Beudasche Körperchen	Epithel-, Endothel- und Bindegewebszellen
Mäusepocken (Elektromelie)	Bursch-Hirschfeldsche Körperchen Marchalsche Körperchen	Haut und bestimmte innere Organe



Abb 9 Epithelzelle aus der mit dem originären Schweinepockenvirus infizierten Schweinehaut. In der Mitte der Zellkern, rechts unten davon Viroplasmazone mit Viruspartikeln in verschiedenen Stadien. Darüber Anhäufungen reifer Viruspartikel.
Vergr. 7800mal (Reczko)

Neben den intraplasmatischen Einschlusskörperchen werden bei einzelnen Pockenformen auch *intranukleare* ausgebildet. Sie wurden bei der Variola, bei Schweine- und Schafpocken beschrieben. An ihrer Entstehung dürfte die Wirtsspezies mitbeteiligt sein. So entdeckt man die Kerneinschlusskörperchen nur im variolainfizierten Gewebe von Menschen und Affen, jedoch nicht in der infizierten Chorioallantoismembran des Hühnerembryos. Interessant sind die Befunde bei den Schweinepocken. Nach neueren elektronenoptischen Ergebnissen von *Reczko* handelt es sich hier nicht um Kerneinschlüsse, sondern um Kernvakuolen (Abb. 9).

Allgemeines zur Pathogenese

Die Auffassung über die Pathogenese der Pockeninfektion hat sich in den letzten Jahren entscheidend gewandelt. Das Pockenvirus breitet sich im Körper auf zweierlei Weise aus, einmal mit dem Blutstrom und zum anderen örtlich, d. h. von der Virusansiedlung aus, unmittelbar in das benachbarte Gewebe.

Der Charakter der Virusausbreitung mit dem Blutstrom reiht die Pockenkrankung in die durch Stadien ausgezeichneten und mit einer Generalisation verlaufenden sog. *zyklischen Viruserkrankungen* ein. Die Dauer der Virämie ist dabei in der Regel, im Gegensatz zur Sepsis, immer beschränkt und für jede Krankheit normiert. Die Erreger verschwinden nach einer gewissen Zeit wieder aus dem Blut und siedeln sich entsprechend ihrem Tropismus im Organismus an (Organmanifestation). Von einer bestimmten Erregermenge an erfolgt die Generalisierung. Bisher bestand kaum ein Zweifel daran, daß das Virus über seine Vermehrung an der Eintrittspforte (Primärherd) sich ausbreitet.

Fenner zeigte nun an ektromyeliekranken Mäusen, daß schon zu Beginn der Inkubationszeit Erreger ins Blut gelangen, so daß sich damit vor die Generalisation noch eine Zwischenphase schaltet: von der Eintrittspforte aus entwickelt sich ein erstes virämisches Stadium. Das Virus wird im RES, besonders in der Leber, intrazellulär eingeschlossen. Hier vermehrt es sich stark und generalisiert dann nach Überwinden der Gewebeschranken. In dieser Schau würde die Generalisation nicht über den Primärherd, sondern über das RES erfolgen. Die Virämie zu Beginn der Inkubationszeit wäre damit prinzipiell von der späteren Virämie zu trennen, die zur Organmanifestation führt.

Wir wiesen bei verschiedenen Vakzinestämmen, beim Kuhpocken- und Mäusepockenvirus, im bebruteten, infizierten Hühnerei einen ähnlichen biphasischen Verlauf der Erkrankung nach: mit der Primäransiedlung des Virus an den Inokulationsstellen (Chorioallantoismembranbeimpfung) entwickelt sich die Infektion der Leber und über sie die Ausbreitung des Virus in die embryonalen und außerembryonalen Organe. Die Primäransiedlung

und die ihr parallellaufende Infektion der Leber möchten wir als „*primäre Virusphase*“, die folgende Generalisation als „*sekundäre Virusphase*“ bezeichnen

Wieweit dieser bei experimentellen Infektionen beobachtete Mechanismus auch bei der natürlichen Infektion zutrifft, wissen wir nicht

Nach *Downie* und *MacDonald* findet bei der Variolainfektion des Menschen eine erste Vermehrung des Virus wahrscheinlich im lymphatischen Gewebe am Orte des Eindringens im Respirationstrakt statt. Auf dem Blutwege erfolgt dann die Infektion der Zellen des RES, in denen sich das Virus stark vermehrt. Dann erst kommt es zu einer zweiten Virämie, die zu den ersten klinischen Symptomen mit folgender Manifestation des Virus auf Haut und Schleimhäuten führt. Eigene experimentelle Arbeiten mit Variolavirus an Säuglingsmäusen haben gezeigt, daß die Lunge anscheinend ein besonders bevorzugtes Organ für die Vermehrung dieses Virus darstellt. In sämtlichen Passagen war in der Lunge stets der höchste Virustiter vorhanden.

Über die Pathogenese der Hühnerpockeninfektion haben eingehend *Mayr* und *Wittmann* gearbeitet. Die Hühnerpockeninfektion eignet sich zum Studium der Pathogenese einer Pockenerkrankung besonders gut. Die verhältnismaßig lange Inkubationszeit, der langsame Verlauf und der schleichende Charakter der Erkrankung ermöglichen eine bessere und vor allem genauere Analyse des zeitlichen Nacheinanders der Virusbewegungen in den einzelnen Organen als die anderen Pockeninfektionen. Zudem kann auf breiter, biologisch sicherer Basis am natürlichen Wirt gearbeitet und experimentiert werden.

Die Gesetzmäßigkeit im Verlauf einer Pockenerkrankung soll deshalb am Modell der Hühnerpockeninfektion näher aufgezeigt werden. Man muß sich in allen biologischen Fragen vor Analogieschlüssen hüten. In diesem Falle dürfen aber Parallelen gezogen werden, zumal sich die bei anderen Pockenerkrankungen gefundenen, pathogenetischen Gesetzmäßigkeiten alle in das gleiche Bild der zyklischen Erkrankung einordnen lassen.

Bei der Hühnerpockenerkrankung kennt man zwei Verlaufsformen: die natürliche Infektion, gekennzeichnet durch den plötzlichen Ausbruch der Pocken an Haut und Schleimhaut, und die Impfpocken nach Schutzimpfung mit lebender Vakzine. Die natürliche Erkrankung, wie sie sich nach einer Ansteckung entwickelt, ist eine zyklische Infektion, gekennzeichnet durch zwei Virämiestadien, von denen das letztere zur Generalisation und damit zum Ausbruch der Pocken führt. Für das Zustandekommen der Generalisation ist nicht, wie bisher angenommen, die Virusvermehrung an der Eintrittspforte (Primärherde) verantwortlich, sondern die Vermehrung im retikuloendothelialen System, vor allem in Leber und Knochenmark. Diese primär affinen Organe stellen damit den Mittelpunkt des pathogenetischen Geschehens einer Hühnerpockenerkrankung dar. Zu ihnen gelangt das Virus von der Eintrittspforte über das Blut (erste Virämie) und vermehrt sich in ihnen noch während und gegen Ende der Inkubationszeit, je

nach Virulenz des betreffenden infizierenden Virusstammes, unterschiedlich stark. Erreicht die Virusvermehrung in diesem Organsystem eine gewisse Höhe, dann überschwemmt das Virus in einer zweiten Virämie (Generalisation) den Körper und siedelt sich bevorzugt in den für die Krankheit typischen Manifestationsorganen an. Anscheinend ist für diese Organmanifestation eine gewisse Virusquantität im Blut notwendig. Die geringen Virusmengen bei der ersten Virämie genügen hierzu nicht. Das Virus muß sich zuerst im RES stark vermehrt haben, um eine Generalisation und damit Organmanifestation zu bewirken. Zeitlich gesehen kann man die beiden Virämiestadien, 1. und 2. Virämie, jedoch nicht scharf voneinander trennen. Sie gehen fließend ineinander über. Die Unterscheidung ist mehr quantitativ, d. h. während der 1. Virämie ist sehr wenig, während der 2. sehr viel Virus im Blut.

Bei der *kutanen Impfinfektion* mit Hühnerpocken entwickeln sich nur Primärherde an der Impfstelle und es kommt zu keiner allgemeinen Erkrankung. Das dürfte sowohl durch den unnatürlichen Infizierungsmodus als auch durch unterschiedliche Virulenz der Virusstämme bedingt sein.

In den ersten Stadien ist der Ablauf des Krankheitsprozesses bei allen Stämmen ohne Rücksicht auf ihre Virulenz gleich. Von der Eintrittspforte, an der sich das Virus bei der experimentellen Infektion laufend vermehrt, gelangt es relativ schnell über das Blut in Leber und Knochenmark (primär affine Organe). Hier entscheidet sich dann das weitere Schicksal des Krankheitsverlaufes.

Bei *stark virulenten Stämmen* vermehrt sich das Virus nicht nur in den primär affinen Organen, sondern das Infektionsgeschehen schreitet fort. Der sichtbare Ausdruck ist der Ausbruch der Pocken an Haut und Schleimhaut, die bei den Hühnerpocken die Hauptmanifestationsorgane sind. Nach der Generalisation des Virus findet auch eine schwache Virusvermehrung in der Lunge statt. Einschränkung muß hierzu jedoch bemerkt werden, daß die in den Versuchen nachgewiesene Virusvermehrung in der Lunge ebensogut eine Vermehrung in den tieferen Abschnitten der Luftwege sein kann, besonders bei den an der Schleimhautform erkrankten Tieren. Die Ergebnisse der Untersuchungen beziehen sich auf Durchschnittsbestimmungen. Es ist möglich, daß bei geringem Schleimhautbefall in der Lunge keine Titerwerte nachweisbar sind. Auf die Parallelen zur Variolaerkrankung des Menschen sei hier hingewiesen. Eine Sonderstellung nimmt die Niere ein. In ihr treten im Verlauf der Generalisation stets hohe Virustiter auf. Neben einer echten Virusvermehrung dürfte dabei auch noch eine Virusanreicherung eine Rolle spielen, bei der die Niere lediglich im Sinne eines Filters Virus aufspeichert. In den anderen Organen ist wohl im Verlaufe der Generalisation eingeschwemmtes Virus festzustellen, eine echte Virusvermehrung konnte aber nicht beobachtet werden.

Im Gegensatz zum obigen Bild endet bei den *schwach virulenten Impfstämmen* die Infektion nach kutaner Impfung schon bei den primär affinen Orga-

n. Dort vermehrt sich aber das Virus nur sehr schwach oder gar nicht. Damit ist die zur zyklischen Infektionskrankheit führende Kette unterbrochen. Eine allgemeine Pockenerkrankung entsteht nicht.

Über die *Verbreitung des Pockenvirus* im Gewebe selbst vom Orte der Ansiedlung aus in die umliegenden Zellen ist noch wenig bekannt. Erwähnt sei eine bei der Pockenschutzimpfung des Menschen öfters beobachtete Impfkomplikation, die sog. *Nebenpocken*. Sie treten gehäuft und besonders bei virulenten Stämmen auf und beschränken sich stets auf die unmittelbare Umgebung der Impfstelle, haben also mit einer generalisierten Vakzine nichts gemein. Ihre Entstehung kann auf eine Viruswanderung vom Ansiedlungsort direkt ins benachbarte Gewebe zurückgeführt werden. In jüngster Zeit haben *Mayr* und *Wittmann* auf das Phänomen von *Ringzonenbildungen* (Abb. 10) aufmerksam gemacht und dabei die lokale Virusausbreitung im



Abb. 10 Ringzonenbildung um einen jungen Hühnerpockenherd auf der CAM. Es ist erst ein Trübungsring angelegt (*Mayr*)

Gewebe näher untersucht. Die Ringzonen lassen sich besonders gut auf der pockeninfizierten Chorioallantoismembran des Hühnerembryos erkennen. Es sind konzentrische Trübungsringe um den zentralen Pockenherd. Sie bilden sich sowohl um die primären, als auch um die sekundären Herde und

stellen einen komplexen Vorgang dar. Mit ihrer Hilfe ließ sich nachweisen, daß die lokale Virusausbreitung und Vermehrung im Gewebe nicht gleichmäßig und kontinuierlich erfolgt, sondern schubweise. Man gewinnt den Eindruck einer *wellenförmigen Viruswanderung in die Peripherie*, wobei konzentrisch angelegte Zonen großer Virusaktivität und somit starker Gewebeschädigung (Trübungsring) abwechseln mit solchen geringerer Virusaktivität und damit schwächerer Schädigung (nicht getrubte Zwischenzonen). Dabei nimmt die Intensität der Viruswanderung peripherwärts laufend ab und erschöpft sich schließlich. Das Virus wandert also peripherwärts nicht unbeschränkt weiter, sondern der Prozeß stoppt zu einem bestimmten Zeitpunkt. Die Gründe hierfür sind unbekannt. Untersuchungen hierüber sind wichtig und dürften interessante Einblicke in das Virus-Zellsystem vermitteln.

Die Spezifität dieser wellenförmigen, sich peripherwärts allmählich erschöpfenden Viruswanderung im Gewebe konnte in allen Phasen histologisch und biologisch gesichert werden. Wir wissen nicht, ob es sich bei diesem Phänomen um Abwehrvorgänge von seiten des Wirtsgewebes oder ob es sich hierbei um ein viruseigenes Geschehen handelt, bei dem evtl. auch Interferenzvorgänge oder eine Latenzphase eine Rolle spielen („Selbstbegrenzung des Virus“).

Einen weiteren Einblick in den Mechanismus der örtlichen Virusausbreitung wird man mit Hilfe der Gewebekultur gewinnen können. Kulturen, bei denen die Zellen durch wiederholte Trypsinbehandlung aus dem frischen Gewebe isoliert und anschließend nach der *Dulbeccoschen* Methode direkt auf der Glasoberfläche der Kulturgefäße gezüchtet werden, scheinen sich hierfür besonders gut zu eignen. Die Plaquebildung in derartigen einschichtigen Kulturen liefert das Modell hierfür.

Laboratoriumsmethoden zur Differenzierung der Pockenviren

1. Differenzierung im bebrüteten Hühnerei

Variola-, Vakzine-, Kuhpocken-, Ektromelia- und die Geflügelpockenviren lassen sich im 10 Tage bebrüteten Hühnerei durch Beimpfung der Chorioallantoismembran differenzieren. Diese Art der Differenzierung ist heute die Methode der Wahl. Sie ist verhältnismäßig einfach, arbeitet rasch und liefert sichere Ergebnisse (Abb. 11, 12 u. 13, Tab. 1).

Im folgenden werden die Bewertungsgrundlagen hierfür kurz aufgezeigt.

Bei allem Gemeinsamen sind die einzelnen Pockenviren nicht gleich, sondern imponieren als selbständige und stabile Viren, die sich im bebrüteten Hühnerei über alle Passagen durch ihre *gleichbleibenden, biologischen Eigenschaften* gut unterscheiden lassen. Hierbei eignet sich für die Differentialdiagnose die Beimpfung der Chorioallantoismembran im allgemeinen besser als die Infektion über die Allantoishöhle. Zur Unterscheidung zwischen Vakzine- und Kuhpockenvirus leistet letztere gute Dienste. Regelmäßig und

sicher treten die Unterschiede an der Chorioallantoismembran in Erscheinung. Sie laufen durchaus parallel den anderen beobachteten Differenzen, zum Beispiel den Absterbekurven, der Ansiedlung des Virus in den inneren Organen oder den Titerwerten der Gewebe während der einzelnen Infektionsphasen, sie sind aber an der Membran routinemäßig wesentlich leichter zu erkennen. Die festzustellenden Differenzen beziehen sich auf:

- a) die Inkubationszeit,
- b) den Charakter der ektodermalen Veränderungen der Primär- und Sekundärherde,
- c) die Lage und Ausbildung der Einschlusskörperchen,
- d) die Art und Ausdehnung der im Anschluß an die epithelialen Prozesse anlaufenden, entzündlichen Vorgänge im Mesoderm,
- e) den Zeitpunkt des Auftretens der sichtbaren Sekundäransiedlung an der Membran, ferner
- f) den Prozentsatz der Generalisation und die jeweilige Quantität derselben.

Darüber hinaus ergeben sich feste und verwertbare Differenzen in der Vermehrungsintensität der einzelnen Viren. Die für die Differentialdiagnose geeigneten Unterschiede sind in der Tabelle I zusammengestellt.

Für die differentialdiagnostische Bewertung sind die ersten Eipassagen am besten geeignet. Nach hohen Eipassagen kann es durch die Steigerung der Virulenz für den Hühnerembryo auch bei anfangs ausschließlich proliferativ wachsenden Viren vereinzelt zu oberflächlichen Gewebsnekrosen kommen, was dann diagnostische Schwierigkeiten bereitet.

Das *Vakzinevirus* ist durch den rasch einsetzenden Zellverfall mit viel Zelldetritus und die verhältnismäßig zahlreichen, aber kleinen, granulierten Einschlusskörperchen charakterisiert, das *Kuhpockenvirus* dagegen durch die stürmisch verlaufenden und lange anhaltenden Epithelproliferationen, die verzögerte zentrale Lysis und die großen, kompakten, homogenen und weniger zahlreichen Einschlüsse. Die im Anschluß an die epithelialen Prozesse anlaufenden, entzündlichen Reaktionen haben beim Kuhpockenvirus im Gegensatz zum Vakzinevirus hamorrhagischen Charakter. Neben der Differenzierung auf der Chorioallantoismembran ist das unterschiedliche Verhalten nach Allantoishohlenbeimpfung bemerkenswert. Das Vakzinevirus haftet am Entoderm ebenso gut wie am Ektoderm, das Kuhpockenvirus dagegen ausgesprochen schlecht. Trotzdem stehen beide Viren in allen biologischen Äußerungen einander wesentlich näher als den Variola-, Ektromelia- und Geflügelpockenviren. Gemeinsam ist beiden der relativ breite, flächenhafte Charakter der herdformigen Membranläsionen und der an die Proliferation der Epithelzellen sich regelmäßig, wenn auch mit zeitlichem Unterschied anschließende zentral beginnende Zellverfall. Bei beiden Viren bilden sich in allen drei Keimblättern Einschlusskörperchen aus. Beide Viren vermehren sich außerordentlich schnell und zahlreich, so daß

Tabelle 1 Schema zur Differenzierung von Varren der Pockengruppe im 10 Tage bebrüteten Hühner nach Reinigung der Chorioallantoismembran (C.A.M.)

Virus	Optimale Inkubations- temperatur	Inkuba- tionszeit	Charakter der Primär- herde auf der C.A.M.	Eines Blutkörperchen	Vorgänge im Mesoderm der C.A.M.	Zeitpunkt, Quantität und prozentuales Zustandekommen der sichtbaren Generalisation auf der C.A.M.	Vermehrungs- tendenz
<i>Vaccinavirina</i> (<i>Poxvirus</i> <i>officinale</i>)	37,8° C	20 St.	2—3 mm breite, flache Herde mit zentraler Nekrose, gut von der Um- gebung abgesetzt, verschoben starko Eintrübung der Umgebung	klein, azidophil, intraplasmatisch, granuliert, ver- schiedene Größe, zahlreich	Übergreifen der Epidermisnekrosen, starko Infiltrat- bildung polymorph- kerniger Zellen. Verschieden starko Gefäßirritabilität	ZB 50: zwischen 58 und 110 Stunden Quantität + + bis + + + + 100% Generalisation	+ + + bis + + + + kein Ei überlebt die Infektion
<i>Kuhpocken</i> (<i>Poxvirus</i> <i>bovis</i>)	37,8° C	24 St.	Herde wie Vaccinia, jedoch etwas breiter u. homomorphisch. Proliferationen dauern länger als bei Vaccinia Zentraler Lysopro- zeß nicht so deutlich wie bei Vaccinia und später	groß, kompakt, homogen, azido- phil, zytoplas- matisch, geringe Anzahl	stark verdickt und zellig in- filtriert, Stase und Thrombose in der terminalen Strombahn, starko Gefäßwandschäden mit Blutaustritt	ZB 50 zwischen 58 und 82 Stunden Quantität + + + + 100% Generalisation	+ + + + kein Ei überlebt die Infektion

Zusammenfassung zur Differenzierungstabelle 1:

ZB 50 Zeitpunkt der sichtbaren Generalisation auf der Chorioallantoismembran, bis zu dem mindestens 50% aller geimpften Eier generalisiert sind, bezogen auf 1000 F₁ ID 50

Quantität der Generalisierung

- + = Titerwerte veränderter Membranbezirke am Höhepunkt der primären Virusphase nicht über 10—3
- + + = Titerwerte veränderter Membranbezirke am Höhepunkt der primären Virusphase nicht über 2 x 10—4
- + + + = Titerwerte veränderter Membranbezirke am Höhepunkt der primären Virusphase zwischen 10—5 und 10—6
- + + + + = Titerwerte veränderter Membranbezirke am Höhepunkt der primären Virusphase zwischen 10—6 und 10—9

<i>Variolarius</i> (<i>Poxvirus</i> <i>variola</i>)	35° bis 36° C	30 St	mittelgroße, etwas erhabene Knötchen mit at. himalem Trübungshof und Ringzonen, keine zentrale Nekrose, größer als Ektromielrius, kleiner als Geflügel- pockenknötchen	wie bei Vaccinia, jedoch nicht so zahlreich	geringe zellige Infiltratbildung, Gefäße prall gefüllt, kein Blut- austritt	ZG 50 zwischen 80 und 120 Stunden Quantität + bis +++ Generalisirt nicht immer, Passagen können abreißen	+ bis +++ Embryo kann d. Infektion über- leben
<i>Ektromielrius</i> (<i>Toxvirus</i> <i>muris</i>)	35 8° C	20 bis 24 St.	punktförmige kleine Knötchen, kompakt und etwas erhaben, keine zentrale Nekrose, Neigung zu kon- stanten Veränderungen	verschieden groß, granuliert, eosinophil, zytoplasmatisch, oft 5 bis 6 in einer Zelle	geringe zellige Infiltratbildung, Gefäße erweitert, prall gefüllt und Wandlungen z T verändert	ZG 50 zwischen 06 und 120 Stunden Quantität + + bis +++ Generalisirt nicht immer	+ + bis + + + Embryo kann die Infektion über- leben
<i>Geflügelpocken- virus</i> (<i>Poxvirus</i> <i>avium</i>)	37,0° C	Ab 40 St., langste Zeit bei Tauben pocken	bis zu 5 mm große, kompakte, breite Herde mit Trübungshof und Ringzonen, Krone zentrale Nekrose, wie bei Vaccinia, Schattenbildung über den Herden	groß, kompakt, stark fithallig, eosinophil, zytoplasmatisch, homogen, nicht zahlreich	Infiltratbildung von Stamm zu Stamm unterschuel- lich in älteren Herden Odembildung	ZG 50 90 bis 185 Stunden Quantität. + bis +++ Generalisirt nicht immer	+ bis + + Embryo kann die Infektion über- leben

Titerwerte von 10^{-7} bis 10^{-8} pro ml keine Seltenheit sind. Eine Generalisation erfolgt stets. Sie verläuft immer stürmisch, quantitativ jedoch von Stamm zu Stamm verschieden. Bei 1000 Ei-ID 50 überlebt gewöhnlich kein Ei die Infektion. Nach Verimpfung konzentrierter Virussuspensionen sterben die Embryonen während der primären, nach Verimpfung hoher Verdünnungen während der sekundären Virusphase ab.



Abb. 11 Chorioallantoisbild beim Vakzinevirus (Mayer)

Die Ektromelieviren lassen sich durch das Chorioallantoisbild makroskopisch von den Vakzine-, Kuhpocken-, Variola- und auch Geflügelpockenviren unterscheiden. Sie bilden die kleinsten knötchenförmigen Herdchen aus. Fine

Epithelzerstörung wie bei den Vakzineviren tritt nie auf. Um und unter den infizierten Ektodermzellen laufen die Zellproliferationen weiter, bis sich wieder ein dichter Zellbelag von nichtinfizierten Epithelzellen gebildet hat. Zu einer Nekrose des Ektoderms kommt es nur bei niedriger Bebrütungstemperatur. Neben dem Ektoderm enthält auch das Mesoderm reichlich Einschlußkörperchen.

Die *Variolaläsionen* auf der Chorioallantoismembran sind *proliferativ* und etwas größer als die Ektromelieveränderungen und erscheinen im Gegensatz zur Vakzine nicht als Herdchen, sondern als Knötchen. Die Vermehrungsprozesse laufen fast nur ektodermal ab. Eine zentrale Nekrose wie bei dem Vakzinevirus tritt nicht auf. Das Variolavirus generalisiert nicht immer. Die Intensität der Generalisation ist ebenfalls sehr unterschiedlich. Der Embryo kann die Infektion überleben. In diesen beiden Eigenschaften bestehen vor allem Unterschiede zwischen Variola- und Alastrimvirus. Letzteres ist wesentlich weniger aggressiv als das Variolavirus. Es läßt sich auch im Dottersack und Amnion bebrüteter Hühnereier züchten. Als günstige Bebrütungstemperatur für eine maximale Virusernte erwies sich 35° C. Die erreichbaren Titerwerte liegen jedoch niedriger als beim Vakzine- und Kuhpockenvirus, durchschnittlich um ein bis zwei Zehnerpotenzen. Die Zeit für ein optimales Ergebnis richtet sich nach der Animpfdosis. Mit steigender Menge verkürzt sich die Inkubationszeit.



Abb. 12 Chorioallantoisbild bei Mäusepocken (Mayr)

Die Differenzen zu den *Geflügelpockenviren* sind sowohl von den Vakzine- und Kuhpocken als auch von den Ektromelia- und Variolaviren aus gesehen am größten. Die Chorioallantoisbilder, eine doppelt so lange In-



Abb 13 Chorioallantoidsbild bei Geflügelpocken (Mayr)

kubationszeit die niedrigeren Viruswerte der veränderten Gewebe, die hohen Überlebensquoten der infizierten Embryos, die stark fetthaltigen Einschlusskörperchen, das gewebefreundlichere Verhalten und nicht zuletzt der langsame nicht akute Verlauf der Erkrankung unterscheiden die Vogel-pockenviren von den anderen Tierpockenviren

Neben dem unterschiedlichen makroskopischen und histologischen Aussehen der Vogelpockenherde sei besonders auf den langsamen Verlauf dieser

intrakutane Impfung Dabei wird das Auftreten von Pockenherden an der Impffläche beurteilt Mäuse und Ratten impft man am besten parenteral, intracerebral und intranasal.

Einen Überblick vermittelt die Tabelle 3. Die Eintragungen betreffen nur die Erfolgchancen bei der primären, direkten Animpfung Die Verhältnisse nach Adaptationsmethoden über Wirtswechselpassagen sind davon nicht betroffen Durch genügend lange Anpassungsversuche lassen sich schließlich fast alle Viren auf bestimmte Wirte bringen Differentialdiagnostisch können jedoch nur die primären, direkten Animpfungen berücksichtigt werden.

Tabelle 3.

Unterschiedliche Empfanglichkeit der gebräuchlichen Wirtssysteme für die einzelnen Pockenviren

Virus	Affe (human)	Bebrütetes Hühnerrei (CAN)	Gewebekultur	Kaninchen		Meerschweinchen (human)	Maus 1 cet	Maus a c.	Infant, Maus i p	Küken (human)	Ratten (human)
				kutan	Kornen						
Variola	+	+	+	—	+	—	—	—	+	—	—
Vaccinia	+	+	+	+	+	+	+ (bestimmte Stämme)	—	+	+	+
Kuhpocken	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	+
Geflügelpocken	—	+	+	—	—	—	—	—	—	+	—
Schafpocken	—	+	+ (Hos & Schaf)	—	—	—	—	—	—	—	—
Ectromelia	—	+	+	—	—	—	+	+	+	—	+
Myxomatosa	—	+	+	+	—	?	?	—	+ (1 Tag alt)	—	+
Originäre Schweinepocken	—	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—
Originäre Ziegenpocken	—	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—

3. Differenzierung durch Kreuzimmunitätsprüfungen und serologische Reaktionen

Die wesentlichsten Bewertungskriterien sind aus den speziellen Kapiteln über die einzelnen Pockenarten zu entnehmen

Von den serologischen Reaktionen haben sich für die Routinepraxis bewährt der Neutralisationstest, die Komplementbindungsreaktion, die Präzipitationsreaktion in der Agardiffusion und bei den hämagglutinierenden Virusarten die Hämagglutinations- und -hemmungsreaktion

Für eine schnelle Diagnose wird in der Regel das unbekannte Antigen gegen bekannte Hochimmunseren ausgetestet. In den Fällen, wo spezifische Antikörper schon gebildet sind, muß umgekehrt verfahren werden. Eine serologisch verhältnismäßig einheitliche Gruppe bilden das Variola-, Vakzine-, Kuhpocken- und Ektromelievirus. Zwischen diesen Viren besteht eine Kreuzimmunität und Kreuzneutralisation. Sie verfügen auch über ein gemeinsames Hämagglutinin. Bei den anderen Viren sind Hämagglutinine noch nicht sicher gefunden worden. Serologisch stehen sie abseits von der obenerwähnten, relativ einheitlichen Untergruppe. Die immunologischen und serologischen Reaktionen haben für die Diagnose innerhalb der Pockengruppe somit einen sehr bedingten Wert. Im Prinzip ist nur eine Gruppenunterscheidung möglich. Lediglich quantitative Unterschiede können in manchen Fällen ein Hilfsmittel in der Differenzierung sein.

B

Die Eigenschaften der Erreger

Zur Erforschung der Pockenviren wurde seit jeher das Vakzinevirus als Modell herangezogen. Es bietet sich dafür an, weil es leicht züchtbar und relativ ungefährlich ist. Man hat das Virus hinsichtlich seiner morphologischen, biologischen, serologischen und chemisch-physikalischen Eigenschaften eingehend studiert. Wenn wir uns auch vor Analogieschlüssen hüten müssen, so ist inzwischen doch experimentell belegt worden, daß viele am Vakzinevirus erworbenen Erkenntnisse auch für die anderen Pockenviren zutreffen. Die folgenden Ausführungen stellen deshalb das Vakzinevirus in den Vordergrund und behandeln daneben das originäre Kuhpockenvirus in einem gesonderten Kapitel. Dadurch soll ein Überblick über die wichtigsten Eigenschaften der Pockenviren vermittelt werden. Ferner werden eigens nur noch das Variola- und Alastrimvirus abgehandelt, da ihnen als Erreger der Menschenpocken eine Sonderstellung zukommt. Auf die Erreger der anderen originären Tierpocken gehen wir hier im einzelnen nicht ein. Hinsichtlich ihrer differentialdiagnostischen Kriterien sind sie schon im allgemeinen Teil erwähnt worden. Die gegenseitigen verwandtschaftlichen Beziehungen finden im klinischen Teil bei den einzelnen Tierkrankheiten Berücksichtigung.

Das Vakzinevirus

1. Morphologie

Untersuchungen am Elektronenmikroskop zeigen das Vakzinevirus im isolierten Zustand in einer anderen Form als unter dem Lichtmikroskop. Es wird nach Ruska zu den quaderförmigen Virusarten gerechnet. Demnach haben die Paschenschen Körperchen Ähnlichkeit mit backsteinförmigen Gebilden, deren Ecken abgerundet sind.

Größenbestimmungen des Vakzinevirus mit Hilfe des Elektronenmikroskopes ergaben höhere Werte als Messungen mit anderen Methoden. Die Werte belaufen sich für die lange Achse auf $262 \text{ m}\mu \pm 28,2$, für die kurze Achse auf $209 \text{ m}\mu \pm 23,9$. Das Achsenverhältnis beträgt $1,25 \pm 0,124$, die Dicke des Virus wird mit $57 \text{ m}\mu$ angegeben. Mit Hilfe anderer Untersuchungsmethoden wurde das Vakzinevirus in die Größenordnungen von 125 bis 200 $\text{m}\mu$ eingereiht. Die Dichte des Virus beträgt 1,16, liegt also höher als die von Bakterien mit 1,10.

In der Ultrazentrifuge sedimentieren die isolierten Virusteilchen mit einer diffusen Bande für die sich eine Sedimentationskonstante von 4910 S errechnet. Das spezifische Volumen beträgt $V_0 = 0,793$.

Eine wichtige Komponente des Vakzinevirus ist das Hämagglutinin. Es ist nicht, wie vielfach angenommen, mit dem S-Antigen identisch. Das Vakzinehämagglutinin enthält eine Lipid-Komponente, die für seine biologische Aktivität grundlegend sein soll. Isoliertes Hämagglutinin wird durch hochgereinigte Lecithinase C inaktiviert.

3. Biologie

Sobald das Virus in eine empfängliche Zelle eingedrungen ist, sie also infiziert hat, kommt es zu einer *Transformation* der Zelle in eine andere mit neuen Eigenschaften. Diese synthetisiert nicht mehr ausschließlich die für ihr eigenes Fortleben notwendigen Stoffe, sondern dient der Virusreproduktion. Es ist in der Zelle ein neues, biologisches System entstanden, das wir *Virus-Wirt-System* nennen.

Der Aufbau eines Virus-Wirt-Systems beginnt mit dem Eindringen des Virus in empfängliche Zellen. Unter natürlichen Bedingungen geht dieser Phase die *Adsorption* des Virus an die Zelloberfläche voraus. Die Adsorption dürfte beim Vakzinevirus, wie zunächst bei allen Viren, ein reversibler, elektrostatischer Vorgang sein, dem eine Bindung von Oberflächenkomponenten des Virus mit solchen der Zellmembran folgt. Die Zeit für eine Virusadsorption ist meist sehr kurz, wobei der Adsorptionsmechanismus eng mit dem Eiweißanteil des Virus zusammenzuhängen scheint. Des weiteren spielen bei der Adsorption Temperatur, Wasserstoffionen- und Salzkonzentration eine wichtige Rolle. Über die Art der Bindung des Vakzinevirus an die Zelloberfläche weiß man noch wenig. Das Vakzinevirus gehört zu den bereits hochorganisierten Viren. Es dürfte in seinem komplexen Aufbau bereits Strukturen entwickelt haben, die speziell für die Adsorption entscheidend sind. Wie bei den Myxoviren denkt man dabei an das Hämagglutinin.

Beim Durchtritt durch die Zellmembran oder beim Eindringen in die Zelle scheint das Vakzinevirus seine Individualität vollkommen zu verlieren. Es ist kurz nach dem Eindringen in der Zelle nicht mehr nachweisbar. Man glaubt, daß das Virus sich in seine Untereinheiten aufspaltet. Die für den Erhalt des Virus und seine neue, spezifische Reproduktion in der Zelle verantwortliche Substanz, wahrscheinlich die Virus-Desoxyribonukleinsäure, dürfte dann den Impuls zur Virusneuproduktion geben.

Vom Eindringen des Virus in die Zelle bis zum Auftreten neuer infektiöser Viruspartikelchen vergeht eine gewisse Zeitspanne, während der man keine infektiösen Viruseinheiten in der Zelle feststellen kann. Diese nichtinfektiöse Spanne nennt man *Latenzzeit*.

Beim Vakzinevirus ist die Latenzzeit im Gegensatz zu anderen Viren relativ lang. Sie beträgt bei Beimpfung der Chorioallantoismembran des Hühnerembryos 8 Stunden (Overman und Tamm, 1957). Bei Infektion der Kaninchenkornea dauert sie 12 Stunden (Kabanova und Mitarbeiter, 1958). Nach einer Infektion von HELA-Zellkulturen läßt sich erstmals nach 14 Stunden infektiöses Virus auffinden (Magee und Sagik, 1959).

Während der Latenzzeit ändert sich der Stoffwechsel der Zelle grundlegend. In isolierten CAM-Zellen fängt der O_2 -Verbrauch nach der Vakzineinfektion zu steigen an, noch ehe infektiöses Virus erscheint. Der eiweißbildende Apparat wird stark stimuliert. Dies äußert sich in einer Vergrößerung des Nukleus und schließlich in einer Zunahme des Zelles, d. h. in einer Erhöhung der Gesamtmenge an Eiweiß und Nukleinsäure je Zelle. Das Maximum der Nukleolargröße fällt zeitlich ungefähr mit dem Maximum des O_2 -Verbrauches zusammen und liegt vor oder in den frühen Stadien des Auftretens infektiöser Virusteilchen.

Mikroskopisch tritt schon kurze Zeit nach der Infektion eine Vergrößerung der Zelle mit deutlicher Vergrößerung der Kerne und Nukleolen ein, wobei zahlreiche Mitosen zu beobachten sind. In dem infizierten Gewebeverband kommt es zu einer starken Proliferation der Zellen. In und zwischen den Zellen bilden sich kleine Vakuolen aus, die bald an Zahl zunehmen und größer werden. Mit ihnen vergrößert sich die Zelle weiter.

Die Bildung des Virusmaterials während der Eklipse geht also mit einer Anregung der Nukleinsäure- und Eiweißsynthese im Zellkern und Plasma der Wirtszelle einher.

Die Vermehrung des Virus in der Zelle ist vor allem mit Hilfe von Ultrafeinschnitten im Elektronenmikroskop verfolgt worden. Es kommt bei der Vermehrung des Vakzinevirus zu einem bestimmten Entwicklungszyklus, der anscheinend für alle Pockenviren gleich ist, und an dessen Ende erst das infektiöse Viruselementarkörperchen steht. Im einzelnen wurde hierauf bereits im allgemeinen Teil eingegangen (s. „Elektronenmikroskop Untersuchungen“).

Reife Virusformen treten frühestens 8–10 Stunden p. inf. auf. Nach dem ersten Erscheinen der reifen Formen nimmt die Zahl der Virusteilchen im Plasma der Zelle rasch zu. Im Kern der Zelle erscheint Virusantigen erst viel später, etwa nach 48 Stunden (Korneainfektion des Kaninchens). Nach 72 Stunden ist schließlich die ganze Zelle mit Virusantigen ausgefüllt (Nachweis durch fluoreszierende Antikörper).

Das Prinzip einer getrennten Synthese der Virusaufbaustufen dürfte auch beim Vakzinevirus vorherrschen. Die Pockenviren enthalten keine Ribonukleinsäure, sondern Desoxyribonukleinsäure (DNS). Ultrahistologische Studien beim Molluscum-contagiosum-Virus legen nun den Verdacht nahe, daß die DNS im Kern der Zelle synthetisiert wird, während sich die anderen Virusstrukturen im Plasma entwickeln, wobei die Mitochondrien eine bedeutende Rolle spielen. Erst wenn die DNS in geeigneter Weise in die plasmazytären Virusanteile eingebaut wird, ist ein reifes, infektiöses Viruselementarkörperchen entstanden.

Die sich an die Latenzzeit anschließende Periode der schnellen Zunahme von neugebildeten Viren erwies sich in jedem Falle als eine logarithmische Phase. Die Kinetik entspricht einer autokatalytischen Reaktion. Während dieser Phase schwankt die Zeit, die für eine Verdoppelung der Zahl der Virus-

partikeldien nötig ist je nach der Art des Wirtssystems zwischen 8 und 16 Stunden Nachdem die Virusvermehrung in der Zelle ihren Höhepunkt erreicht hat, hält sich die Virusmenge dort eine bestimmte Zeit in annähernd gleicher Höhe (*Virusplateau*).

Die Freigabe, *Elution*, der neugebildeten Virusteilchen ist bei den Pockenviren anders als bei den meisten anderen Virusarten. Für die Pockenviren ist allgemein charakteristisch, daß das Virus nicht spontan aus der infizierten Zelle abgegeben wird Auch für das Vakzinevirus trifft dies zu In Form der Einschlußkörperchen wird das Virus in der Zelle fixiert und gelangt erst dann nach außen, wenn die Zelle nekrotisch wird und zerfällt Oft bleibt jedoch die durch die Virusvermehrung geschädigte und degenerierte Zelle in ihrem pathologisch veränderten Zustande im Gewebeverband erhalten Diese Zellen geben das Virus ebenfalls nicht spontan nach außen ab

Dieses Verhalten der Pockenviren ist für die Antikörperstimulierung, für die Epidemiologie und für eine optimale Virusgewinnung aus infizierten Geweben oder aus Zellkulturen, z. B. zum Zwecke einer Impfstoffherstellung, von Bedeutung

4. Virustoxin

Es mehren sich Beobachtungen, daß bei der Vermehrung des Vakzinevirus toxische Substanzen im Gewebe am Orte der Virusvermehrung auftreten Wahrscheinlich sind diese Substanzen in das Virus selbst eingebaut Impft man Gewebekulturen mit einem hochkonzentrierten Virusmaterial, dann kommt es sehr schnell zu einem toxischen Effekt in den Kulturen, ohne daß zu dieser Zeit schon eine Virusvermehrung hierfür verantwortlich gemacht werden kann Der toxische Effekt stellt sich frühestens nach 45 Minuten, spätestens nach 2 Stunden ein

Nach *Brown, Mayyasi* und *Officer* ist das Virustoxin empfindlich gegen Wärme, Formalin, UV-Strahlung und wird durch spezifisches Immunsérum neutralisiert Die Toxizität ist gegenüber UV jedoch mehr resistent als die Infektiosität Der toxische Faktor sedimentiert mit dem Virus und ist nicht mit dem S-Antigen vergesellschaftet

In vivo durfte beim Tier der toxische Faktor des Vakzinevirus für das oft bei Vakzineinfektionen beobachtete hämorrhagische Zustandsbild (infantile Maus) verantwortlich sein Das Toxin scheint gefäßwirksam zu sein und zu einer Schädigung der Kapillarwände zu führen (*Mayr*)

Nishimura und *Bernkopf* wiesen beim Vakzinevirus ebenfalls einen toxischen Faktor nach Er schädigte bzw zerstörte Zellkulturen aus Peritonealexsudat weißer Mäuse und Suspensionen von menschlichen Leukozyten Das Toxin sedimentierte wieder mit dem Virus Es blieb bestimmten UV-Strahlung aktiv während die Toxizität sich schon ver-

5. Rekombination

Infizieren 2 Pockenviren eine Zelle, so kommt es vor, daß sie gelegentlich während ihrer intrazellulären Synthese einzelne Eigenschaften miteinander austauschen. Die Zelle entläßt dann neben Viren, die den beiden infizierenden Stämmen gleichen, auch Viren mit neuen Eigenschaften, mit Eigenschaften von dem einen und von dem anderen Elternvirus. Diesen Vorgang bezeichnen wir als *Rekombination*. Die Rekombination zwischen verschiedenen Vakzinevirusstämmen ist *Fenner* gelungen. Die Rekombinanten enthielten Eigenschaften der beiden Elternstämme.

6. Antigene Struktur

Die antigene Funktion des Vakzinevirus wird in erster Linie durch zwei Antigenkomplexe gestaltet, die beide virusspezifisch sind. Der eine ist eng mit dem infektiönsfähigen *Viruselementarkörperchen* verbunden und von ihm nicht zu trennen. Er enthält das infektiöse Prinzip, das immunisierende Antigen, das virusgebundene, komplementbindende Antigen (V- oder g-Antigen), das Hämagglutinin und eine wirtsspezifische Antigenkomponente. Der andere Antigenkomplex entsteht zwar ebenfalls bei der Virusvermehrung, ist aber nicht an das Elementarkörperchen gebunden, leicht und jederzeit von ihm abzutrennen und isoliert zu gewinnen. Er wird allgemein als freilöslicher, sogenannter *S-Antigenkomplex* bezeichnet. Während den Träger des virusgebundenen Antigenkomplexes das aktive Viruskörperchen darstellt, ist der S-Antigenkomplex an niedermolekulare, biologische Einheiten gebunden. Sie lassen sich nicht mit dem Virus bei 20 000 UpM ausschleudern oder mit ihm absorbieren. Sie sind nicht infektiös, und es ist nicht möglich, damit zu immunisieren, sie geben aber eine positive Komplementbindungsreaktion.

Zum komplexen Antigenbild des Vakzinevirus gehört weiter die Fähigkeit, Hühnerblutkörperchen zu agglutinieren und im infizierten Wirtsorganismus die Bildung von spezifischen, die Agglutination hemmenden Antikörpern anzuregen. Das hämagglutinierende Prinzip beim Vakzinevirus ist strukturell nicht einheitlich, sondern besteht aus zwei verschiedenen degradierbaren Komponenten, und zwar aus einem an das Viruselementarkörperchen gebundenen und einem vom Virus abtrennbaren Hämagglutinin. Letzteres hängt substantiell jedoch nicht mit dem S-Antigen zusammen. Größtenmäßig ordnet es sich zwischen Virus und S-Antigen ein.

Schließlich ist in der komplexen Struktur des Vakzinevirus noch ein wirtsspezifisches Normalkomponenten-Antigen verankert, das sowohl in fester Bindung mit dem Virus als auch frei vom Virus abtrennbar auftritt.

7. Antikörper

Die komplexe, antigene Funktion des Vakzinevirus führt im Verlaufe einer Infektion zur Ausbildung qualitativ verschiedener, virusspezifischer Antikörper. Für den Immunisierungsvorgang am wichtigsten sind die *neu-*

tralisierenden Antikörper Mit Hilfe der Komplementbindungs- und Hämagglutinationshemmungsreaktion lassen sich dann weitere Antikörper nachweisen. Komplementbindende S-, und V- und *hamagglutinationshemmende Antikörper*. Durch die Präzipitationsreaktion erfaßt man schließlich die *präzipitierenden Antikörper*.

Im Verlaufe jeder Vakzineinfektion werden in empfänglichen Organismen virusneutralisierende Antikörper gebildet. Ausbildung, Verweildauer und Ausscheidung sind einmal vom Wirt, zum anderen von der Art der Infektion und ihrer Schwere abhängig. Das Verhältnis der Immunität zu den virusneutralisierenden Antikörpern ist in zahllosen Experimenten untersucht worden. Ohne die Ergebnisse im einzelnen zu besprechen, kann heute zusammenfassend festgestellt werden, daß zwischen dem Vorhandensein virusneutralisierender Antikörper und der Immunität eine enge Beziehung besteht. Die neutralisierenden Antikörper bilden die Grundlage der humoralen Immunität. Sind sie in einem Organismus vorhanden, so ist dieser gegen eine nachfolgende natürliche Infektion immun. Der umgekehrte Schluß ist jedoch nicht möglich. Es gibt Fälle, bei denen sich keine neutralisierenden Antikörper nachweisen lassen — was nicht besagt, daß keine vorhanden sind — und trotzdem noch eine solide Immunität besteht.

Bei der Vakzineinfektion werden, wie bei allen Pockenkrankheiten, im Vergleich zu anderen Virusinfektionen relativ wenig virusneutralisierende Antikörper gebildet. Es wird diskutiert, ob dieses Verhalten ursächlich mit der Formung der Einschußkörperchen zusammenhängt (Mayr). Über die Entwicklung virusneutralisierender Serumantikörper bei vakzineinfizierten Menschen haben vor allem Downie, McCarthy und Mitarbeiter gearbeitet.

Neben den neutralisierenden sind die hämagglutinationshemmenden Antikörper von besonderer Bedeutung. Auch sie werden bei jeder Vakzine- und Variolainfektion ausgebildet. Der virusneutralisierende ist mit dem agglutinationshemmenden Antikörper nicht identisch, wie wir in jüngsten Arbeiten beweisen konnten. Mit Antihämagglutininen haben sich besonders Collier und Mitarbeiter beschäftigt. Pockenrekonvaleszenten hatten hohe Hemmungstiter. Mit Büffelvakzinepulpamaterial gelang es, beim Kaninchen durch 1 p Injektion Antihämagglutinine (AH) zu erzeugen. Die AH bildende Fähigkeit blieb beim Vakzinevirus erhalten trotz Erhitzung auf 56° C. Bei 63° C verschwinden nach den Verfassern eventuelle unspezifische Hemmstoffe.

Collier kontrollierte 4000 revakzinierter Personen auf ihren Hemmungstiter. Er fand, daß im 1 und 2 Monat nach der Revakzination das Maximum lag, während es später zu einem Absinken des Titers kam. Nach 1—2 Jahren wurden bei 90% der Untersuchten keine Hemmwerte mehr gefunden. Nach 3 und mehr Jahren waren bei 2% der Revakzinierter die Antistoffe verschwunden. 2% der untersuchten Personen vermochten trotz positiver Hautreaktion keine Antihämagglutinine zu bilden. Der Autor stellt fest, daß die Hautreaktion von dem nachgewiesenen Serومتiter unabhängig ist.

Untersuchungen an etwa 2000 Variolapatienten ergaben höhere Anti-hämagglutinin-titer. Die Ausbildung der Anti-hämagglutinine begann schon während der Inkubationszeit und erreichte einen Höhepunkt zwischen dem 11 und 15 Tag. Collier gibt der Varioladiagnostik mittels des Hemmungstestes gegenüber anderen Untersuchungsmethoden (Paulscher Versuch, Komplementbindung) den Vorrang.

In jüngster Zeit haben wir (Herrlich, Mayr und Munz) über diese Probleme weitergearbeitet. Hierbei ergaben sich keine sicheren Anhaltspunkte für eine Beziehung zwischen hämagglutinationshemmenden Antikörpern und Immunität. Ließen sich im Serum agglutinationshemmende Antikörper nachweisen, so war der betreffende Organismus gegen eine nachfolgende Infektion zwar in der Regel immun, selten nur teilimmun. Umgekehrt traten aber auch Fälle auf, in denen keine Hämagglutinationshemmungstiter im Serum erschienen, der betreffende Organismus aber trotzdem immun war.

Die gegen das V- und S-Antigen gerichteten Antikörper verhalten sich anders. Zunächst ist von Bedeutung, daß sie nicht in jedem vakzineinfizierten Organismus ausgebildet werden. Bei der Vakzineinfektion des Kaninchens und bei der Variolainfektion des Menschen entstehen S-, V-, präzipitierende und hämagglutinationshemmende Antikörper. Letztere erreichen dabei die höchsten Werte, die niedrigsten zeigen die S-Antikörper. Am längsten verweilen im Blut der infizierten Kaninchen die hämagglutinationshemmenden Antikörper, die S-Antikörper verschwinden verhältnismäßig rasch.

Bei vakzineinfizierten, jungen Affen kam es nach unseren Versuchen im Verlauf der Erkrankung nur zum Auftreten von V-, präzipitierenden und hämagglutinationshemmenden Antikörpern. Auch hier blieben letztere am längsten im Blut, während die V-Antikörper, deren Werte sehr niedrig lagen, nach ungefähr 200 Tagen ausgeschieden wurden.

Die Erstimpfung von ausgewachsenen Affen und von Kleinkindern führte regelmäßig nur zur Produktion von Anti-hämagglutininen. Vereinzelt treten jedoch auch komplementbindende und präzipitierende Antikörper auf.

Nach dem bisherigen Stand der Forschung darf man annehmen, daß zwischen dem Antikörperbild und dem Verlauf einer Virusinfektion gewisse Parallelen bestehen. Vermehrung und Ausbreitung des Virus, sowie unterschiedlicher Organbefall dürften hierbei eine gewisse Rolle spielen. Nach unseren Versuchen werden bei der Vakzineinfektion des Kaninchens, Affen und Menschen unterschiedliche Antikörperbilder gefunden. Es ist verlockend, daraus nun zu schließen, daß entsprechend diesem andersartigen serologischen Verhalten auch die Pathogenese der Vakzineinfektion des Kaninchens, des Affen und des Menschen unterschiedlich ist. Die Vakzineinfektion des Kaninchens würde sich ihrem serologischen Charakter nach eher der Variolainfektion des Menschen nähern. Bei beiden Infektionen werden alle vier Antikörperarten im Verlaufe der Erkrankung ausgebildet. Die Vakzineinfektion des Menschen scheint dagegen in anderen Bahnen zu verlaufen.

Bei ihr kommt es bei ungestörtem Impfverlauf fast nur zur Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern und Antihämagglutininen. Es ist möglich, daß dieses unterschiedliche Verhalten mit der Vermehrung und Ausbreitung des Vakzinevirus im Menschen zusammenhängt.

Die hämagglutinationshemmenden Antikörper erscheinen nach einer Primovakzination von Säuglingen gewöhnlich um den 10. bis 11. Tag p. vacc. Zu gleichen Zeit lassen sich auch virusneutralisierende Antikörper nachweisen. Beide Antikörperarten nehmen dann laufend zu und erreichen etwa zwischen der 3. und 4. Woche ihren Höhepunkt. Am längsten verweilen die neutralisierenden Antikörper im Blut. Die Titer sind dabei jedoch sehr niedrig. *Downie* konnte noch 10 bis 20 Jahre nach der Erstimpfung geringe Mengen virusneutralisierender Antikörper im Blut von Menschen finden.

Der Nachweis von präzipitierenden und komplementbindenden Antikörpern nach der Erstimpfung von Säuglingen gelingt nur selten. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß die Antikörperbildung von Säuglingen möglicherweise anders abläuft als bei Kleinkindern und Erwachsenen. Mit zunehmendem Alter scheint die Bildung von Präzipitinen stärker angeregt zu werden. Bei Säuglingen findet man öfters vor der Vakzination schon Antikörper im Blut. In den von uns untersuchten Fällen war interessant, daß bei einigen Säuglingen, die a priori vorhanden gewesenen Antikörper nach der Erstimpfung abnahmen oder sogar verschwanden, und zwar sowohl die Antihämagglutinine als auch die Präzipitine.

Inzwischen konnten wir auch eine Reihe von Impfschäden serologisch näher untersuchen (*Herrlich, Mayr und Epp*). Dabei ließen sich im Unterschied zu dem serologischen Verhalten bei normalem Impfverlauf gehäuft Präzipitine zwischen dem 17. und 22. Tag p. vacc. nachweisen. Bei einem Enzephalitisfall, dessen Serum am 8. und 22. Tage p. vacc. untersucht wurde, war der Präzipitationstest auch schon am 8. Tage positiv, ebenso bei einem Kinde, das am 1. Tage p. vacc. Krampfanfälle hatte und dessen Serum 12 Tage nach der Impfung gewonnen worden war. Die hämagglutinationshemmenden und komplementbindenden Antikörper verhielten sich dagegen in diesen Fällen normal. Bei 11 postvakzinalen Enzephalitisfällen fanden sich im Liquor Antihämagglutinine.

8. Tenazität

Bei der Beurteilung der Widerstandsfähigkeit eines Virus gegenüber äußeren Einflüssen ist grundsätzlich zu unterscheiden, ob sich das Virus im isolierten Zustand, im Gewebeverband oder in einer bestimmten Lösung befindet. Im isolierten Zustand, z. B. in wäßrigen Lösungen, ist das Virus besonders empfindlich. Schon durch eine geringe Viskositätssteigerung des Mediums wie sie z. B. durch Zusatz von Eiweiß, Serum, Glycerin usw. erreicht wird, steigert sich die Stabilität des Virus ganz erheblich. Der übliche Pockenimpfstoff, insbesondere die Dermovakzine, enthält in Form von Glycerin und Zelleiweiß solche stabilisierenden Elemente. Die folgenden An-

gaben über die Widerstandsfähigkeit des Vakzinevirus betreffen im wesentlichen Erfahrungen mit solchen Impfstoffen. Dies ist bei den Daten über die Tenazität mit zu berücksichtigen.

a) Physikalische Einflüsse

Austrocknung verträgt der Vakzineerreger sehr gut und sehr lange. Bekannt ist die Art der Konservierung der humanen Lymphe in früherer Zeit durch Antrocknung an Elfenbeinstäbchen; die angetrocknete Lymphe blieb sehr lange virulent. Eingetrockneter Eiter von Pockenpusteln war noch nach Jahren bei Verimpfung wirksam, an Kalkbewürfen angetrocknet, bewahrt der Erreger seine Wirksamkeit mindestens 6 Monate.

Paschou konnte mit 220 Tage alten, bei Zimmertemperatur im diffusen Tageslicht aufbewahrten Impfpustelborken von Kindern und Kälbern erfolgreich impfen.

Gegenüber Wärme ist das Vakzinevirus zwar empfindlich, jedoch ist es relativ stabiler als die anderen Viren. Die Wärmeempfindlichkeit ist im flüssigen Zustand groß und nimmt mit der Trocknung ab. Eine beliebte Konservierung des Virus ist deshalb die Lyophilisation.

Gegen Kälte ist das Vakzinevirus in jeder Form außerordentlich widerstandsfähig. Diese Eigenschaft ist von unschätzbarem Wert für die Lymphegewinnungsanstalten. Vakzinerohstoff behält in gefrorenem Zustande seine Wirksamkeit nahezu unbegrenzt. Die optimalen Gefriertemperaturen liegen zwischen -20 und -68°C .

Nach Santori schädigt Druck von 300 bis 400 Atmosphären das Vakzinevirus nicht. v. Prowazek setzte mit Vakzine infizierte Hornhäute unter Benutzung einer Art von Atwoodscher Fallmaschine einem Druck von 3000 Erg aus, ohne daß die Hornhaut ihre Infektiosität einbüßte.

Diffuses Tageslicht beeinträchtigt allmählich die Virulenz der Glycerinlymphe, man bevorzugt deshalb als Behälter braune Gläser bzw. Kapillaren.

Glycerinlymphe, die mit 1% Eosin gemischt war, wurde nach 48stündiger Sonnenlichteinwirkung unwirksam (v. Prowazek).

Green fand, daß auch gelbes, blaues und grünes Licht ohne Einfluß auf den Erreger ist, gegenüber ultravioletten Strahlen ist er aber sehr empfindlich. Friedberger und seine Mitarbeiter Yamamoto und Mironescu untersuchten den gemeinsamen Einfluß von einigen Farbstoffen und Licht auf das Vakzinevirus. Methylenblau und Sonnenlicht schädigten weder allein noch gemeinsam die Virulenz der Lymphe im Verlaufe von 3 Stunden. Eosin in der Verdünnung 1:2000 tötet das Virus, jedoch nur bei Mitwirkung von Sonnenstrahlen. Besonders groß war die „photodynamische Wirkung“ des Neutralrots auf das Vakzinevirus, das noch in Verdünnung von 1 auf 10 Millionen unter gleichzeitiger Einwirkung intensiver Sonnenstrahlen das Virus abtötete, während der Farbstoff an sich, selbst in 100 000fach starker Konzentration bei der maximalen Versuchsdauer (7 Stunden) ohne

Einfluß war, und auch das Sonnenlicht allein in dieser Zeit keinen wesentlichen Einfluß ausübte. Für den Eintritt der photodynamischen Wirkung ist die Anwesenheit von Sauerstoff notwendig. Herzberg hat im Gegensatz zu den Ergebnissen der obigen Autoren gefunden, daß Methylenblau in Verdünnung 1 : 20 000 000 das Vakzinevirus bei Tageslicht in einer Stunde und in Konzentration 1 : 1 000 000 bei direktem Sonnenlicht in 30 Sekunden tötet. Nach dem gleichen Autor vernichtet Sanoflavin in Verdünnung 1 : 50 000 (94) das Virus in einer Stunde bei Tageslicht.

b) Chemische Einflüsse

Das Vakzinevirus ist glyzerinresistent. Die Resistenz besteht jedoch nur bei niedrigen Temperaturen. Warmes Glyzerin (37 °C) schädigt das Virus. Durch Chloroform wird das Virus aufgespalten und verliert dabei seine Infektiosität und seine antigenen Eigenschaften.

Gordon fand, daß 1% hypermangansaures Kali das Vakzinevirus tötet und daß letzteres gegen Säuren, Azeton und Methylalkohol empfindlicher ist als gegen Basen und Äthylalkohol.

Nach Heervagen wird das Vakzinevirus durch 3‰ Sublimat abgetötet. Schull referiert, daß Sublimat 1 : 2000 das Vakzinevirus innerhalb einer halben Stunde vernichtet, wohingegen Verdünnungen von 1 : 20 000 und 1 : 40 000 im Verlaufe von 30 Minuten seine Entwicklung unterbrechen, es aber im Zeitraum von 18 Stunden noch nicht völlig unwirksam machen.

Silbernitrat 1 : 2000 tötet es in 18 Stunden und hemmt in Verdünnung von 1 : 20 000 seine Entwicklung. Bei Desinfektion von Räumen vernichtet Formaldehyd das Vakzinevirus in 30 Minuten. Antiformin 1 : 2000 und Arsenik in Verdünnung 1 : 600 inaktivieren das Virus innerhalb von 18 Stunden, Saponin 1 : 200 binnen einer halben Stunde.

Das Optimum der pH-Resistenz liegt bei den Pockenviren zwischen 5 und 9. Im alkalischen Bereich gehen diese Viren weniger schnell zugrunde als im sauren Milieu. Zwischen pH 2 und 3 kommt es sehr schnell zu einer völligen Inaktivierung, ebenso bei pH-Werten über 11,5.

Nach Gonnert besitzen einige der üblichen Desinfektionsmittel nur bei geeigneter Konzentration eine Wirkung gegen Pockenviren, so z. B. Delegol, Formol, Kaliumpermanganat, Kresolseifenlösung, Lysol und Cephisol. Von den neueren im Handel befindlichen Mitteln sollen wirken V 9 H, V 101 und V 116, dann Phenol-Lysoform S', ferner Risetpin.

Eine einwandfreie chemotherapeutische oder antibiotische Wirkung auf das Vakzinevirus ist bis jetzt von keinem Handelspräparat bekannt.

9. Die Möglichkeiten der Züchtung

Das Vakzinevirus hat ein sehr breites Wirtsspektrum. Seine Züchtung gelingt deshalb leicht in den verschiedensten Wirten und Zellen. Das Virus vermehrt sich im allgemeinen gut und erreicht in den infizierten Geweben Titer bis zu 10^8 0,1 ml.

Züchtung im bebrüteten Hühnerei

Für die Züchtung des Vakzinevirus erwies sich das bebrütete Hühnerei als sehr geeignet. Der sich im Ei entwickelnde Hühnerembryo stellt mit seinen außerembryonalen Anhangsgebilden ein nahezu ideales Kulturmedium dar. Die Eikultur half bei der Lösung vieler Probleme der Vakzineforschung mit. Sie ist für das Routineverfahren, etwa bei der Virusanzüchtung aus menschlichen oder tierischen Ausscheidungen, für die Diagnose, für die Wertbestimmung und Titrierung, zur Gewinnung großer Virusmengen, z. B. für eine Impfstoff- und Antigenherstellung, ebenso geeignet wie für die Zwecke der Grundlagenforschung. Die Vorteile, die der Hühnerembryo bietet, sind im wesentlichen folgende: befruchtete Hühnereier sind in großen Mengen relativ billig zu haben und können in jedem Labor künstlich bebrütet werden. Eier aus gesunden Geflügelfarmen ermöglichen ein primär steriles Experimentieren direkt im Labor, die Pflege und Wartung von Versuchstieren entfällt, da der Hühnerembryo im Dotter und Eiweiß genügend Nährstoffe vorfindet. Die individuellen Schwankungen von Tier zu Tier bezüglich Resistenzlage und Abwehrbereitschaft fallen bei bebrüteten Hühnereiern, die im Brutschrank unter sehr einheitlichen Bedingungen gehalten werden, weitgehendst weg. Der wichtigste Vorteil liegt jedoch in der hohen Empfänglichkeit des embryonalen Gewebes für die Vakzineinfektion. Es steht Gewebe aller drei Keimblätter zur Verfügung, das beimpft werden kann. Schließlich ist noch von Bedeutung, daß der Hühnerembryo nicht in der Lage ist, Antikörper gegen das Virus auszubilden. Das Virus kann sich uneingeschränkt vermehren und Virustiter bis 10^{-8} sind keine Seltenheit.

Infektionsversuche an bebrüteten Hühnereiern sind erstmals 1905 durchgeführt worden. In die praktische Viruslaboratoriumsarbeit wurde der Hühnerembryo jedoch erst 1931 eingeführt.

a) Nach Beimpfung der Chorioallantoismembran

20 bis 21 Stunden p. z. zeigt die Inokulationsfläche der Chorioallantoismembran je nach dem Verdünnungsgrad des Animpfmateri als entweder gleichmäßige, flachenförmige leicht wolkige Trübungen oder einzelne kleine graue knötchenförmige Herde, die an Größe zunehmen.

Histologisch sieht man das von Herzberg bereits 1936 für die Vakzineinfektion der Chorioallantoismembran beschriebene, typische Bild. Entsprechende Objektträgerausstriche lassen kräftig angefarbte Elementarkörperchen erkennen. Innerhalb dieser Bebrutungszeit stirbt keiner der geimpften Embryonen an der Vakzineinfektion ab. Aus den Trübungen gestalten sich kleine stecknadelkopfgroße, flache Herdchen, die sich bei enger Lagerung (hohe Impfkonzentration) als eine konfluierende, einheitlich grau getrübe Fläche scharf von der Umgebung absetzen. Bei stärkeren Verdünnungen finden sich nur

einzelne, jedoch deutlich ausgebildete, kleine, graue, flächige Effloreszenzen, die bereits eine beginnende zentrale Nekrose erkennen lassen. Daneben gibt es mannigfache Übergänge. Das Mesenchym beteiligt sich bis zu diesem Zeitpunkt kaum an den Veränderungen. Letztere betreffen lediglich das Ektoderm der Membran. Sie sind durch die bekannte Hyperplasie mit anschließender Nekrose charakterisiert.

Zwischen dem 2 und 3 Bebrütungstage werden *entzündliche Veränderungen* sichtbar. Bei sehr virushaltigem Animpfmaterial sterben die Eier in diesem Stadium der Infektion bereits ab. Je nach der im Animpfmaterial enthaltenen Virusmenge variiert in diesem Stadium das Chorioallantoisbild zwischen gut abgesetzten Einzelherden und großflächigen, konfluierenden Veränderungen.

Am 2. Tage p. i. sieht man typische *Einschlußkörperchen* in den Epithelzellen der Chorioallantoismembran. Sie zeigen sich als kleine, frei im Plasma liegende, zum Teil perinukleär oder paranukleär angeordnete, azidophile, granulierte, zytoplasmatische Kugeln von verschiedener Größe und Zahl. Da der zentrale Lysisprozeß der stark vermehrten und degenerierten Epithelzellen sehr rasch einsetzt, finden sie sich meist nur noch in den intakten Zellen am Rande des Zelldetritus. Hier lassen sie sich massenhaft nachweisen. Makroskopisch ist der Zerfallsprozeß eine zentrale Nekrose des flachen und etwas breiter gewordenen Vakzineherdes. Bei allen den 2 Tag überlebenden Membranen treten am 3. Tage die sekundären entzündlichen Veränderungen in den Vordergrund. Die Nekrosen der breiter gewordenen Herde werden intensiver und greifen auf die tiefer liegenden Zellschichten über. Das zugehörige Mesoderm ist verdickt und infiltriert, allerdings in stark wechselnder Intensität und Menge. Im Exsudat fallen viele, überwiegend polymorphkernige Zellelemente auf. Die Gefäße erscheinen weit und zum Teil prall mit Blutkörperchen gefüllt. Zu Blutaustritten kommt es jedoch nicht. Die Gefäßwandungen sind in ihrer Intima wie auch in den tieferen Wandschichten unauffällig. Das Entoderm ist erheblich verbreitert und proliferiert. Einschlußkörperchen beobachtet man sowohl im Mesoderm (Endothel, Fibroblasten) als auch im Entoderm. *Damit entwickeln sich beim Vakzinevirus in allen drei Keimblättern Einschlußkörperchen.* Makroskopisch ist das um und zwischen den Herden gelegene Gewebe getrübt. Das Gefäßsystem tritt stark hervor. Im allgemeinen sind die entzündlichen Veränderungen bei den verschiedenen Eiern und auch in den einzelnen Passagen gleich. Vereinzelt werden aber innerhalb großer Eiserien qualitative Unterschiede beobachtet. Sie treten plötzlich auf, beschränken sich meist auf einige Eier, verschwinden aber in den folgenden Passagen. Sie reichen von abnorm schwachen bis zu überaus starken Reaktionen mit Beteiligung der ganzen Membran, *nehmen jedoch niemals hämorrhagischen Charakter an.*

Die meisten Eier sterben am 3. Tage p. i. ab. Sie überleben nur bei niedrigen Infektionsmengen um 10 bis 100 ID₅₀. Bei diesen kommt es gegen

Ende des 3. und zu Beginn des 4. Tages über die Generalisation des Virus im embryonalen Blutkreislauf (siehe unten) zur ersten makroskopisch sichtbaren *Sekundäransiedlung* an den Membranen. Das Virus siedelt sich dabei am Entoderm zuerst an. Die Generalisation folgt den Gefäßen. Es werden davon betroffen die Chorionallantois, das innere Blatt der Allantois mit der Eiweißsackallantois, ihre Septen, besonders stark an der Umschlagstelle zum äußeren Blatt, die Dottersackmembran und schließlich das Amnion, hier sehr deutlich nur die vaskularisierte Zone und das Anastomosengebiet. Es bilden sich zahlreiche kleine, sekundäre Proliferationsknötchen. Sie verschaffen nach 1 bis 2 Tagen zu typischen Vakzinerddchen mit zentraler Nekrose, erreichen jedoch nie die Größe der Primärherde.

Im Embryo selbst ist das Virus wesentlich früher vorhanden. So konnte es in der Leber in großen Mengen bereits zwischen 24 und 48 Stunden p. i. nachgewiesen werden.

Die quantitative Prüfung am Ende des 3. Tages ergibt eine ganz ungleichmäßige Virusmengenverteilung in den befallenen Organen. Den höchsten Titer findet man in *Leber und Knochenmark*, es folgen mit Abstand Magen-Darm-Tractus, Niere, Lunge, Milz und Herz. Der frühzeitige Befall von Leber und Knochenmark äußert sich in einer enormen Schwellung. Die Leber ist nach 72 Stunden doppelt so groß wie normal. In allen betroffenen Organen ist das Gefäßsystem mitbeteiligt. Vor allem um die kleinen Blutgefäße entwickeln sich ausgedehnte, perivaskuläre, zellhaltige Infiltrate. Der Virusgehalt der primär affinen Organe nimmt in den ersten 3 Tagen laufend zu. An den Schleimhäuten des oberen Abschnittes des Digestionstractus kann man frühestens nach dem 4. Tage lokale, vakzinale Veränderungen beobachten. Die sekundäre Viruslokalisation an den Schleimhäuten und an der Haut des Embryos läuft demnach parallel der Sekundäransiedlung an den außerembryonalen Membranen.

Alle Eier, welche durch eine geeignete, niedrige Virusanimpfdosis die ersten 3 Tage überleben, gehen im Laufe der sekundären Phase spätestens bis zum 7. und 8. Tage p. i. ein.

Überblickt man den Ablauf der Vakzineinfektion, so entwickelt sich mit der Primäransiedlung des Virus an den Inokulationsstellen die Infektion von Leber und Knochenmark. Dort findet nachweislich eine Virusvermehrung statt. Zwischen dem 3. und 4. Tage kommt es dann regelmäßig zur sekundären Virusausbreitung im ganzen Embryo und seinen Anhangsorganen. Die Primäransiedlung ist dabei charakterisiert durch die epithelialen Veränderungen und durch die sich daran anschließenden entzündlichen Reaktionen. Quantitative Unterschiede sind die Folge verschiedener Virusanimpfkonzentrationen. Sie beziehen sich in erster Linie auf die Absterbekurven der Eier und auf die Primärveränderungen an den Membranen vom 1. bis 3. Tag p. i. Bei hohen Impfdosen sind die Primärveränderungen konfluerend, sonst bilden sich nur einzelne Herde. Zum anderen wird der Charakter der Vakzine-

infektion vereinzelt auch durch den Wirtsorganismus beeinflusst. Diese Veränderungen beschränken sich auf den Entzündungsprozeß. Sie lassen sich durch ihr sporadisches Auftreten innerhalb großer Untersuchungsreihen und schließlich durch neue Eipassagen klären. In den ersten Passagen können jedoch die beschriebenen Nekrosen noch nicht so typisch ausgeprägt sein.

b) Nach Beimpfung der Allantoishöhle

Der Infektionsablauf nach Beimpfung der Allantoishöhle (Entoderm) gleicht zeitlich wie pathogenetisch dem Bilde nach der Chorioallantoismembranbeimpfung.

Zum Zustandekommen der Infektion sind keine größeren Virusmengen erforderlich als bei der Membraninokulation. Alle Stämme verhalten sich annähernd gleich. Lediglich bei Hoden- und Neurostämmen scheint die Infektion relativ besser anzugehen. Mit der Primäransiedlung des Virus am Entoderm (Innenauskleidung der Allantoishöhle) entwickelt sich regelmäßig auch die Infektion von Leber und Knochenmark und über sie die Generalisation des Virus in alle embryonale und außerembryonale Organe.

Primär siedelt sich das Virus bevorzugt an den *Umschlagstellen* der äußeren und inneren Allantoisblätter zu den Septen an. Die Primärherde bilden sich dadurch an besonders unübersichtlichen Stellen und können so leicht der Beobachtung entgehen. Sie sind makroskopisch ebenso typisch aufgebaut wie die Herde der Chorioallantoismembran, erreichen aber nicht ganz ihre Größe. An den Allantoisblättern erscheinen sie als gut von der Umgebung abgesetzte, leicht getrubte, runde, stecknadelkopfsgröße, flache Herdchen mit deutlicher, oft sehr breiter Nekrose. Am Übergang zu den Septen nehmen sie mehr proliferativen Charakter an. Die Infizierungsweise nach Beimpfung der Allantoishöhle erfolgt gewöhnlich über die *Adsorption* des Virus an das Entoderm der Membranen, die den Harnsack bilden. Bei der Pockeninfektion läßt sich dies dadurch gut verfolgen, daß im Brutei regelmäßig an der Eintrittspforte des Erregers ein Primärherd entsteht. Eine Infizierung des Bruteies ohne Primärherd findet man kaum. Nach Allantoishöhlenbeimpfung treten die Primärherde am Entoderm der Harnsackwandungen und Harnsacksepten auf. Gelegentlich kommt es jedoch zugleich zu einer *Inokulation* der Membran. Sie führt zu einem Primärherd an der Infektionsstelle. Vom Entoderm greift der vakzinale Prozeß auf Mesoderm und Ektoderm über. Die Gefäßwirksamkeit der einzelnen Stämme tritt deutlich heraus. Zur Differentialdiagnose der entzündlichen Veränderungen speziell einer evtl. gefäßschädigenden Komponente, ist die Höhlenbeimpfung deshalb etwas besser geeignet.

Trotz Infektion über die Allantoishöhle und Ansiedlung des Virus am Entoderm bekommt man aus der Allantoisflüssigkeit keine höhere Virusausbeute als nach Membranbeimpfung.

c) Titerbestimmung

Das bebrutete Hühnerei eignet sich hervorragend für die Bestimmung der Virusmenge. Man benutzt hierzu die Chorioallantoismembranimpfung. Die Impfmenge pro Verdünnung beträgt 0,1 ml pro Ei. Die Auswertung erfolgt entweder nach der Pockenherdzählmethode von *Burnet* oder nach der ID 50-Bestimmung von *Rice* und *Muench*. Bei ersterer zählt man die in den letzten Grenzverdünnungen noch auf der Membran auftretenden Primärherde und errechnet dann die Durchschnittswerte. Bei der ID 50-Bestimmung werden nicht die einzelnen Vakzinerde auf der CAM gezählt, sondern nur beurteilt, ob die Infektion in den einzelnen Verdünnungen noch angeht oder nicht. Der Titer gibt dann die Grenzverdünnung an, bei der noch 50% der Eier positiv reagieren. Nach unseren vergleichenden Untersuchungen eignet sich die ID 50-Bestimmung für die Virustitrierung besser als die Pockenherdzählmethode.

Bei der Beurteilung von quantitativen Virusmessungen ist das Verhältnis physikalische Viruseinheit zu Virusinfektionseinheit von Bedeutung. Bei Titrierungen auf der CAM des Hühnerembryos sind etwa 3,4 bis 12 physikalische Viruseinheiten für eine Infektionseinheit notwendig (elektronenoptisches Verfahren). Bei einer kutanen Titrierung des Vakzinevirus auf der Kaninchenhaut sollen demgegenüber etwa 8 bis 64 physikalische Einheiten einer Infektionseinheit entsprechen. Je nach Verfasser schwanken die Angaben in ziemlich weiten Grenzen.

Zuchtun \S in der Gewebekultur

Die Zucht von Vakzinevirus in Gewebekulturen und die Impfstoffherstellung aus ihnen ist nicht neu. Zahlreiche Arbeiten sind hierüber veröffentlicht worden. Die Züchtung gelingt verhältnismäßig einfach und ist in den verschiedensten Zellen möglich.

Man hat auf dem Gebiete der Zellzüchtung in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte erzielt. Die Möglichkeit, größere Zellmengen aus frischem Gewebe durch wiederholte Trypsinandauung zu isolieren und dann direkt auf der Glasoberfläche zur Vermehrung zu bringen, hat zusammen mit der Verwendung von Antibiotika die Methodik ganz wesentlich vereinfacht. Man hat weiterhin versucht, permanente Zellstämme zu erhalten, die das Arbeiten erleichtern. Verbreitet ist der Zellstamm HeLa, der aus einem menschlichen Zervixkarzinom isoliert wurde. Bekannt sind auch die Zelllinien von *Chang*, die sich von kindlichem konjunktivalem Gewebe und menschlichen Nieren herleiten. Das Virus reichert sich bei der Vermehrung in den Einschicht-Zellkulturen im Medium an und die Virusernte ist demnach sehr leicht. Bei der Ernte von Virus aus vakzinevirusinfizierten Gewebekulturen ist jedoch wichtig, daß das Virus nur sehr langsam in das Medium abgegeben wird und bevorzugt in den Zellen zurückbleibt. Nur bei totaler Lysis der

Kulturen ist das gesamte Virus im Medium enthalten. Beim Arbeiten mit Vakzinevirus ist es deshalb ratsam, vor der Virusernte die Kulturzellen so aufzuschließen, daß das Virus frei wird und ins Medium gelangen kann.

Der Wert der Gewebekultur für die Vakzineviruszüchtung wurde schon frühzeitig erkannt. Ishigami (1902), welcher davon ausging, daß der Vakzineerreger sich außerhalb des Organismus infolge Fehlens lebender Zellen nicht vermehren könnte, unternahm die ersten In-vitro-Züchtungsversuche, indem er Epithelzellenexplantate bakterienfreie Lymphe zusetzte. Eine länger dauernde Virusvermehrung in vitro wurde jedoch erst möglich, nachdem es gelungen war, explantierte Zellen passagenweise zu züchten (Steinhardt u. a., 1913; Parker und Nye, 1925; Haagen, 1928).

Fast 40 Jahre lang hat man die Möglichkeit der Züchtung von Vakzinevirus in Gewebekulturen keinesfalls voll ausgenutzt. Es lassen sich hierfür mehrere Gründe anführen. Zunächst war es schwer, beim Anlegen von Gewebekulturen ohne bakterielle Verunreinigung zu arbeiten. Dies war nur in für steriles Arbeiten besonders eingerichteten Speziallaboratorien möglich. Mit der Entdeckung der Antibiotika hat sich dies schlagartig geändert. Gibt man wirksame Antibiotika zum Medium, das zur Ernährung der Kulturen benutzt wird, dann kann man die Zellen nicht nur bakterienfrei züchten, sondern sie auch lange keimfrei erhalten. Besonders zweckmäßig ist der Antibiotikazusatz bei der Anzucht des Virus aus keimhaltigem Ausgangsmaterial, wie Pusteln, Sputum und anderen Körperflüssigkeiten. Früher waren derartige Virusisolierungen in Gewebekulturen nicht möglich. Ein weiterer Grund, der den Gebrauch von Gewebekulturen verzögerte, liegt wohl darin, daß viele Forscher mit der bisher üblichen Viruszüchtung im kleinen Versuchstier, im Hühnerembryo zufrieden waren. Ein dritter Grund dürfte darin zu suchen sein, daß es viele Jahre nicht möglich war, in Gewebekulturen einfache und zuverlässige Kennzeichen für eine erfolgte Virusvermehrung zu finden.

Als Zeichen einer Vermehrung des Vakzinevirus in Gewebekulturen galt zunächst das Erscheinen der Einschlusskörperchen in den infizierten Zellen. Rivers, Haagen und Muckenfuss (1929) sowie Haagen (1931) berichteten über das Vorhandensein dieser Körperchen in den Kulturen. Nach neueren Untersuchungen treten Einschlusskörperchen nicht nur in Epithelkulturen, sondern auch in anderen Zellen, z. B. Fibroblasten, auf.

Ungefähr zur Zeit des letzten Krieges wurde man auf andere pathologische Veränderungen aufmerksam. Man fand Zellen, die unter dem Einfluß der Virusvermehrung degenerierten und sich gelegentlich auflösten. Als man die Bedeutung dieser Befunde erkannte, sicherte man bald die Virusspezifität des Zellverfalles bei zahlreichen, infizierten Gewebekulturen. Man hatte ein brauchbares Diagnostikum für die Vermehrung von Virus in Gewebekulturen in die Hand bekommen, den sogenannten zytopathogenen Effekt. In den jüngster Zeit entwickelten „Einschicht“-Kulturen (sog. Monolayers) wurde nun dieser zytopathogene Effekt nach allen Richtungen hin in Abhängigkeit von Virus und Zellart studiert, und bald konnte eine ganze Skala von

charakteristischen Zellveränderungen angegeben werden, die auch für das Vakzinevirus ein sicheres Diagnostikum zur Messung der Virusvermehrung und Virusaktivität in den Gewebekulturen abgeben. Die Priorität, einen *zytopathogenen Effekt* im heutigen Sinne beschrieben zu haben, dürfte *Albert Fischer* in Anspruch nehmen können. Er hat bereits 1931 in Reinkulturen von Irisepithel und Fibroblasten nach Infektion mit Vakzinevirus einen Zerfall der Epithelkulturen gesehen, während die Fibroblasten weiterwuchsen.

Es sind im wesentlichen drei Arten von Gewebekulturen, die bei der Vakzineviruszüchtung Verwendung finden.

Die erste Art sind die *Plasmakulturen*. Bei dieser Technik werden die zerkleinerten Gewebestückchen in einer Plasmaschicht als Stützgerüst gezüchtet. Das Gewebestückchen wird dabei an der Wand der Züchtungsgefäße durch ein Plasmakoagulum fixiert. Als Plasma eignet sich am besten Hühnerplasma. Es wird aus der Karotis von Hähnen gewonnen und in feinparaffinierten Gläsern aufgefangen oder mit dem gerinnungshemmenden Heparin versetzt. Sobald es auf eine normale, nichtpräparierte Glasfläche oder mit Gewebestückchen bzw. -saft in Berührung kommt, koaguliert es, wobei eine gallertige Schicht entsteht, welche als Stütze für aussprossende Zellen dient. Als Nährmedium gebraucht man physiologische Salzlösungen, die einen Zusatz von Serum-Embryonalextrakt enthalten. Die Plasmakulturen sind echte Gewebekulturen. Aus den eingebetteten Ausgangsgewebestückchen wachsen allmählich neue Zellen heraus.

Die Plasmakulturen gaben der Vakzineviruszüchtung einen gewaltigen Auftrieb. Zahlreiche wichtige Probleme, wie z. B. Tropismus und gewebliche Immunität, wurden studiert. Von den Arbeiten seien besonders die von *Parker und Nye* (1926), *Haagen* (1928), *Nauck und Paschen* (Versuche mit Eintropfenkulturen 1932) sowie von *Carrell und Rivers* (Züchtung in Carrellschalen 1927) erwähnt. Das Virus konnte mit einem guten Erfolg in Kaninchengewebe (Kornea, Hoden), in Hühnerembryonalgewebe, Fibroblastenkulturen verschiedener Tierarten sowie Rattenleukozyten gezüchtet werden.

Das am wenigsten komplizierte Verfahren stellt der sog. *Maitland-Kulturtyp* dar. Er wurde viele Jahre lang zur Züchtung einer großen Zahl verschiedenster Viren herangezogen. Zum Anlegen dieser Kulturen bringt man 15–30 kleine Gewebestückchen in die flache Schicht eines passenden Mediums. Man benutzt dazu einfache Mischungen gewisser anorganischer Salze, sog. physiologische Lösungen, wie z. B. Tyrodelösung, mit Zusatz von Serum. In diesem Kulturmedium halten sich die Gewebestückchen lange am Leben. Vereinzelt findet auch eine geringgradige Zellvermehrung statt. Die Stoffwechselvorgänge in den Zellen laufen weiter. Auf dieser Grundlage konnten Hoden, Nieren, Leber und Milz verschiedener Tiere für die Vakzineviruszüchtung verwendet werden.

Die dritte Kulturart, die sich heute weitgehendst durchgesetzt hat, da sie erhebliche Vorteile gegenüber den ersteren bietet, ist die *Einschicht-Zellkultur*.

Sie wird nach der Trypsinierungstechnik von *Dulbecco* angelegt und stellt eine echte Zellkultur dar, d. h. sie entsteht durch die schnelle Vermehrung einzelner Zellen, die in einem geeigneten Medium auf der Glasoberfläche eines Kulturgefäßes zu einem dichten Zellrasen auswachsen. Hierzu isoliert man die Zellen aus dem frischen Gewebe durch wiederholte, schonende Trypsinandauung und züchtet sie anschließend direkt auf der Glasoberfläche der Kulturgefäße. Eine Verwendung von Plasma als Stützsubstanz entfällt. Zum Trypsinieren wählt man eine so niedrige Trypsinkonzentration, d. h. 0,25% Trypsin, daß wohl die Interzellularsubstanz verdaut wird, wodurch die Zellen sich einzeln aus dem Gewebeverband herauslösen, die Zellen selbst aber unbeeinflusst bleiben und ihre Teilungsfähigkeit beibehalten. Die einzeln im Trypsinwasser schwimmenden Zellen zentrifugiert man aus, wäscht sie mehrmals und resuspendiert sie dann in einem geeigneten Anzuchtmedium. 1 ml soll etwa 500 000 bis 800 000 Zellen enthalten. Die Medium-Zellsuspension pipettiert man in Glasgefäße und stellt sie in den Brutschrank. Nach kurzer Zeit sedimentieren die Zellen auf den Glasboden, beginnen sich zu teilen und bilden bald einen dichten, enggefügteten Zellrasen. Zur Anzüchtung benutzt man ein Medium, das gewöhnlich aus einer physiologischen Salzlösung, 5–10% Serum und 0,5% Laktalbumin besteht. Dieses Medium besitzt alle für die Vermehrung der Zellen notwendigen Aufbaustoffe. Als Zusatz enthält es einen Farbindikator, Phenolrot, der die mit pH-Verschiebung verbundene Vermehrung der Zellen anzeigt, und für die Sterilität kleine Mengen Penicillin und Streptomycin. Nach 1 bis 3 Tagen wird das verbrauchte Medium durch ein neues ersetzt. In der Zwischenzeit hat sich meistens schon ein dichter Zellrasen auf der Glasoberfläche ausgebildet. Die Beimpfung der Kulturen erfolgt direkt in das Medium.

Bei der Vakzinevirusvermehrung in den nach *Dulbecco* angelegten Zellkulturen kommt es zu einem deutlich sichtbaren, zytopathogenen Effekt, der in der Regel zu einer vollkommenen Kulturzerstörung führt. Hierdurch wird die Virusvermehrung sichtbar. Derartige Kulturen eignen sich deshalb besonders gut zur quantitativen Bestimmung infektiöser Viruseinheiten und werden heute mehr und mehr zur Titrierung des Vakzinevirus und auch zur Wertbestimmung von Impfstoffen herangezogen. Man arbeitet dabei mit dem sog. *Plaquetest*.

Bei diesem Test verwendet man eine Schicht von Zellen, die man auf dem Boden einer Petrischale anzüchtet und dann mit der auszutestenden Virusverdünnung beimpft. Nachdem die Virusteilchen an die Zellen adsorbiert worden sind, entfernt man das flüssige Nährmedium und überschichtet die Zellen statt dessen mit Agar, der Nährmedium enthält. Dadurch wird erreicht, daß die neu entstehenden Virusteilchen sich nicht über die ganze Fläche ausbreiten sondern am Orte ihrer Entstehung verbleiben und hier nur die benachbarten Zellen befallen können. Man erhält somit Nekroscherde, die man durch Anfärben der lebenden Zellen mit Vitalfarbstoffen deutlicher hervorheben kann und allgemein als *Plaques* bezeichnet. Die Zahl der *Plaques* entspricht der Zahl

der vorhandenen infektiösen Virusteilchen in einer gegebenen Verdünnung. Es ließ sich nachweisen, daß ein Plaque durch ein einziges Virusteilchen hervorgerufen wird und demnach nur die Nachkommen dieses einen Teilchens enthält. Dieses Verfahren bietet zusätzlich die Möglichkeit, beim Vakzinevirus genetisch einheitliche Stämme zu gewinnen, was wiederum bei der Herstellung von Impfstoffen wichtig sein kann.

Das Vakzinevirus läßt sich in folgenden nach der *Dulbeccoschen* Trypsinierungstechnik hergestellten, direkt auf der Glasoberfläche gezüchteten Zellkulturen gut zur Vermehrung bringen:

- in Zellkulturen aus embryonaler Rinderzunge, Muskulatur und embryonaler Rinderhaut,
- in Zellkulturen aus dem Amnion von Rinderembryonen,
- in Zellkulturen aus Nieren vom Schwein, Rind, Kalb, Kaninchen, Schaf, Reh, Affen und von der Maus,
- in Zellkulturen aus Hühnerembryonalgewebe,
- in Zellkulturen aus menschlichem fetalem Gewebe,
- in HeLa- und ähnlichen Zellen.

Das breite Wirts- und Zellspektrum des Vakzinevirus erlaubt eine Zucht auf fast allen Zellarten. Oben sind nur die gebräuchlichsten Methoden aufgezählt. Besonders geeignet für eine Vakzineviruszüchtung sind z. B. noch *Lungenkulturen* und *Zellkulturen aus Hoden- und Ovarialgewebe* der verschiedensten Tierarten.

Der zytopathogene Effekt nach der Beimpfung obiger Kulturen zeigt zwei verschiedene Verlaufsformen. Bei der ersten beginnt der Prozeß mit einer typischen Abkugelung der Zellen, der sich dann die Lysis anschließt (Abb. 14a–c). Diese Form findet man besonders bei der Vakzineviruszüchtung in Nierenkulturen. Bei der zweiten Form der zytopathogenen Verände-

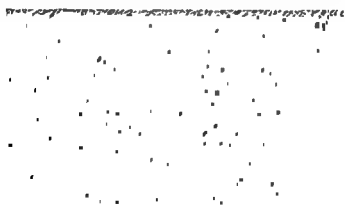


Abb. 14a Normale Kultur

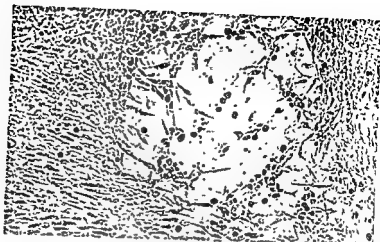


Abb 14b Abkugelungsphase

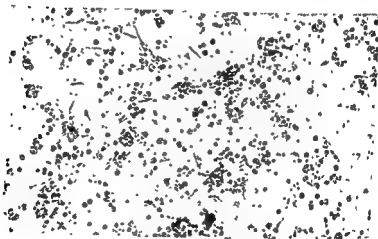


Abb 14c Totale Kulturzerstörung

Abb 14 Verlauf des zytopathogenen Effektes bei der Züchtung des Vakzinevirus in Kulturen aus Zungengewebe vom Rind (1 Verlaufsforn)
(Mayr)

runge n fehlt die Abkugelungsphase. An ihre Stelle tritt als erstes Symptom der Virusvermehrung eine andersartige Degeneration. Die Zellen quellen auf, erhalten unscharfe Ränder und granulieren (Abb 15a-c). Auch diese Phase führt schließlich zu vollkommenem Zellverfall. Den genannten Verlauf bemerkt man bei der Vakzineinfektion von Hühnerembryofibroblasten.

Abschließend sei noch auf die Forschungen über *Immunitätsreaktionen* in Gewebekulturen eingegangen. Sie haben bis jetzt keine übereinstimmenden

Ergebnisse erbracht. Die Versuche sprechen teils für das Vorhandensein einer zellulären Immunität, teils dagegen Kulturen aus Plasma- und Korneagewebe von immunisierten Tieren oder auch normale Gewebearten, denen Immunserum zugeführt wurde, unterdrückten das Viruswachstum nicht. Nach Aufzeichnungen von *Rivers* und *Ward* überlebte das Vakzinevirus in Kulturen von immuner Kornea und immunem Plasma 48 Stunden. Typische Läsionen mit *Guarnierischen* Körperchen kamen zwischen 24 und 48 Stunden vor. Wenn immunes Korneagewebe in normalem oder antivakzinem Plasma

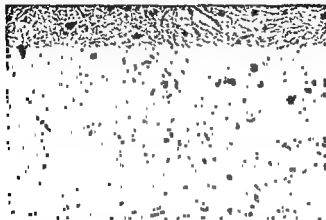


Abb 15a Normale Kultur



Abb 15b Beginnender zytopathogener Effekt

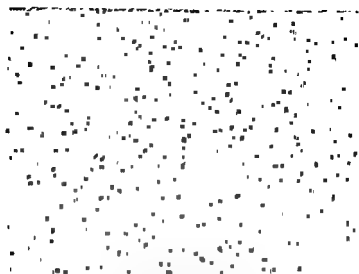


Abb 15c Totale Kulturzerstörung

Abb 15 Verlauf des zytopathogenen Effektes bei der Züchtung des Vakzinevirus in Hühnerembryo-Fibroblasten-Kulturen (2 Verlaufsförm) (Mayr)

verwendet wurde, so zeigte sich nur eine milde oder überhaupt keine Reaktion. Rivers und Ward stellten folgende Hypothese auf: Hat sich das Virus mit der Zelle verbunden, so kann es durch Zugabe immuner Substanzen nicht mehr neutralisiert werden.

Züchtung im Versuchstier

a) im Kaninchen

Das Vakzinevirus kann zur Züchtung im Kaninchen auf die verschiedenste Weise inokuliert werden. Die üblichen Infizierungsmethoden sind kutan, intrakutan, korneal, intravenös, intrazerebral, zisternal und intratestikulär. Die anderen parenteralen Applikationsarten, ebenso wie die perorale Infizierung, haben praktisch wenig Bedeutung.

Die Vakzineviruszüchtung im Kaninchen dient einmal dem Zwecke der Virusvermehrung und Virusdiagnose. Sie wird weiter herangezogen für die Wertbestimmung einer Pockenvakzine, für Wechselfassagen Kalb-Kaninchen-Kalb, zur Aufrechterhaltung der Virulenz einer Dermovakzine, für quantitative Virustitrierungen, für qualitative Differenzierung verschiedener Stämme, für Neutralisationsteste und für Immunsерumgewinnung, für die Virusisolierung für Studien über die Biologie des Virus u. a. Früher

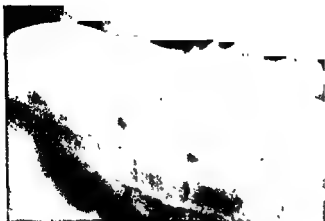


Abb 16 Intrakutane Vakzineinfektion beim Kaninchen
Typ 1 milde Verlaufsform



Abb 17 Intrakutane Vakzineinfektion beim Kaninchen
Typ 2 breite zentrale Einschmelzung

wurde das Kaninchen auch zur Gewinnung keimfreier Vakzinen benutzt. Es entstanden die Neurovaccine (fortlaufende Zuchtung im Gehirn) und die Hodenvaccine (fortlaufende Zuchtung im Hoden).

Intrakutane Infektion (Methode nach Groth, Abb 16 u 17)

Für die *intrakutane Impfung* werden die Tiere einheitlich am Rücken mit Kalziumhydrosulfid enthaart und 24 Stunden später geimpft. Dabei werden 0,1 ccm so intrakutan injiziert, daß eine deutlich sichtbare, gut von der Umgebung abgesetzte Quaddel entsteht. Die Enthaarung kann auch unter Narkose durch mechanisches „Ausrupfen“ der Haare erfolgen.

Für die intrakutane Injektion eignen sich am besten erwachsene, aber nicht zu alte Kaninchen. Die Rasse spielt keine allzu bedeutende Rolle, wenn gleich man mit Albinokaninchen die einheitlichsten und am leichtesten ablesbaren Ergebnisse erhält.

Die intrakutane Technik wird besonders für die Impfstofftitrierung herangezogen. Die Tiere reagieren mit Hautinfiltraten und Allgemeinsymptomen. Die Hautinfiltrate entwickeln sich in den ersten drei Tagen. Ihr Höhepunkt liegt bei Zimmertemperatur zwischen 4. und 7. Tag p. i. Auf den Temperatureinfluß sei in diesem Zusammenhang besonders hingewiesen, so verzögern z. B. Temperaturerniedrigungen um etwa 10° C die Infiltratbildung um 24 bis 48 Stunden. Die mildeste Verlaufsform (*Typ 1*) stellt ein scharf von der Umgebung abgesetztes, kuppenförmiges, gut palpierbares Infiltrat verschiedener Größe dar (Abb 16). Es ist leicht gerötet, auf der Unterhaut gut verschiebbar und nur mäßig warm. Die Haut ist intakt. Der Infiltratdurchmesser bewegt sich zwischen 12 und 28 mm. Die Umgebung ist nicht gerötet und nicht verdickt. Die Gefäße treten aber stark hervor. Diese Infiltrate bilden sich unter Schuppung der Haut ohne bleibende Defekte rasch zurück.

Den 2. *Typ* stellen Hautinfiltrate mit einer zentralen Nekrose dar. Bei dieser Reaktionsform sind sie breit und wulstig. Sie setzen sich nicht scharf von der Umgebung ab. Die Haut ist verdickt und legt sich in Falten. Der infiltrierte Bezirk ist hochrot und heiß. Sein Durchmesser liegt zwischen 20 und 35 mm. Die Gefäße in der Umgebung sind angeschwollen und treten stark hervor. Zwischen dem 2. und 3. Tag beginnt zentral an der Kuppe des Infiltrates die Einschmelzung, deren Intensität bei den einzelnen Stämmen verschieden ist. Der Höhepunkt der Reaktion liegt zwischen 4. und 5. Tag p. i. Über den nekrotischen Zentren der Impfinfiltrate bilden sich dicke, schwarze Borkenpanzer (Abb 17), die fest aufsitzen und tief ins Unterhautzellgewebe eingreifen. Um den 7.—8. Tag setzt die Rückbildung ein. Sie dauert wesentlich länger als bei den Infiltraten ohne Nekrose. Die Variabilität bei dieser Verlaufsform ist sehr groß. Sie reicht von kleinen Kuppennekrosen bis zu ganz breiten, tiefen Einschmelzungen.

Beim *Typ 3* kommt zur Reaktionsform 2 (Infiltrat + Nekrose) ein leichter *hamorrhagischer Einschlag*. Dieser ist charakterisiert durch Pötechieen auf der Oberfläche der Infiltrate und durch einen 5.—10 mm breiten Saum petechial

ler Blutungen. Der Höhepunkt liegt zwischen 4. und 5 Tag. Die Kuppe wird zentral eingeschmolzen und senkt sich, so daß ein Wall mit tiefem Krater entsteht. Hierbei ist die ganze Hautpartie hochrot und warm, die Gefäße treten stark hervor, aber die Blutungsneigung schreitet nicht mehr weiter fort. Die Rückbildung beginnt um den 9. Tag.

Bei der letzten Form der zu beobachtenden Hautreaktionen (Typ 4) formen sich nur sehr flache Infiltrate. Mit dem 2. Tag erscheinen darauf petechiale Blutungen. Diese nehmen rasch zu und überziehen zwischen 3. und 4. Tag die Infektionsstelle. Während zentral das Gewebe eingeschmolzen wird, breitet sich die hämorrhagische Entzündung flächig aus und senkt sich zwischen 5. und 6. Tag ventral. Am 5. Tag sind die Impfbezirke typisch aufgebaut: in der Mitte ein nekrotisches, schwarzes Zentrum, um-

punkt liegt um den 6. Tag. Im Unterhautbindegewebe entwickelt sich ein starkes Ödem, das aus sülziger, gelatinöser, meist bakterienfreier, hochvirulenter Flüssigkeit besteht. Das Ödem senkt sich in die Gegend des Unterbauches.

Der Grad der Allgemeinsymptome bei der intrakutanen Impfung läuft mit den lokalen Impfreaktionen annähernd parallel.

Beim Hauttyp 1 und 2 erfolgt zwischen 2. und 3. Tag eine Temperatursteigerung, die mit Fieber von 40° bis 41° C zwischen 4. und 5. Tag ihren Höhepunkt erreicht. Während dieser Zeit sind die Tiere apathisch, reagieren wenig auf die Umwelt und nehmen vermindert Futter auf. Eine sekundäre Ansiedlung von Virus auf der enthaarten Haut und auf den sichtbaren Schleimhäuten wird nicht beobachtet. Beim Typ 2 zeigen die Tiere ganz vereinzelt Nasen- und Augenausfluß. Mit dem 8. Tag erfolgt ein starker Temperaturabfall bis unter die Norm. Anschließend gesunden die Tiere. Die Störung des Allgemeinbefindens beim Typ 3 ist stärker, doch kommt es nur selten zur generalisierten Vakzine. Die Gesundung dauert

Digestions- und Respirationstraktes. Hohes Fieber begleitet diese sekundäre Virusphase. Die Tiere liegen teilnahmslos im Stall und magern stark ab. Nach 10 bis 14 Tagen gehen 50—60% ein. Der Rest gesundet nur langsam.

Sowohl bei Typ 3 als auch bei Typ 4 kompliziert den Verlauf gelegentlich auch eine Streuung ins Gehirn, wodurch sich eine Virusenzephalitis entwickeln kann. Das histologische Substrat dieser Enzephalitis gleicht aber nicht dem Bild der menschlichen postvakzinalen Enzephalitis.

Die beschriebenen Verlaufstypen der Vakzineinfektion des Kaninchens setzen ein einheitliches Tiermaterial voraus. Auch die Viruskonzentration

variiert das Bild. Die Änderungen liegen ausnahmslos im Bereich des Typus 1 und 2. Hohe Konzentrationen erzeugen Nekrosen, niedrige führen zu Infiltraten ohne Nekrosen. Ist dem Virus jedoch eine hämorrhagische Komponente eigen, so entwickelt sich diese am Tier auch nach der Verimpfung von nur einer Mindestinfektionseinheit.

Kutane Infektion (Methode nach Calmette, modifiziert nach Herzberg Abb 18)

Die kutane Impfung wird unter Abänderung der von Calmette und Sobernheim angegebenen Technik folgendermaßen ausgeführt: die Haare



Abb 18 Kutane Vakzineinfektion des Kaninchens

werden auf einer Seite im Atherrausch gerupft, die feinen Haare mit dem Rasiermesser oder einem feinen Skalpell beseitigt. Der Rücken der Kaninchen kann auch mit Kalziumhydrosulfid enthaart werden. Man legt 3 Quadrate von je 4—5 cm Seitenlänge an, die mit einer scharfen Lanzette so eng als möglich von oben nach unten und von rechts nach links zart geritzt werden. Für Virustitrierungen verreibt man unmittelbar nach der

utritzung auf je ein Quadrat von 25 qcm Fläche 0,05 ccm der Verdünnungen. Die Ablesung erfolgt vom 3. Tag ab, die Titerberechnung aus der Pustelzahl des 5—6. Tages. Zur Berechnung nimmt man das Quadrat, in dem etwa 5—10 Pusteln entstanden sind. Ergab z. B. das mit der Verdünnung 10—4 beimpfte Feld 10 Pusteln (aus 0,05 ccm), so würde sich für 0,1 ccm der konzentrierten Lymphe ein Titer von $2 \times 10 \times 10^4 = 200.000$ errechnen. Ist das Kaninchen groß genug, können auch auf der anderen Seite 3 Impffelder angelegt werden. Die Benutzung dieser Technik gibt außer über den Titer Auskunft über den Verlauf der Vakzinerreaktion, Größe der Pusteln, Schorfbildung, Abfall der Schorfe, evtl. hämorrhagischen Einschlag. Manche Kaninchenrassen neigen von sich aus zu stärkeren Hautreaktionen, z. B. unkelpigmentierte.

Auf die kutane Infektion reagieren die Tiere mit örtlicher Pustelbildung und Allgemeinsymptomen. Ab dem 3. Tag beginnt die Entwicklung der örtlichen Vakzinepusteln deutlich sichtbar zu werden und erreicht ihren Höhepunkt zwischen 5 und 6 Tag p. i. Die Qualität der Pusteln schwankt von Vakzine zu Vakzine. Gewebefreundliche Vakzinen bilden mittelgroße, gelblichweiße, leicht erhabene, gut von der Umgebung abgesetzte, etwa 2—3 mm breite Pusteln mit deutlicher zentraler Nekrose. Die Pusteln sitzen locker in der Haut, bestehen aus einem aufgehellten Wall mit dunklerer Delle und haben eine schmale Area. Die Umgebung und das darunterliegende Bindegewebe sind nicht infiltriert. Die Rückbildung erfolgt unter Eintrocknung rasch, die Schorfe sind hellbraun und fallen zwischen 10 bis 14 Tag p. i. ab. Im Gegensatz hierzu stehen Vakzinen, die braunschwarze bis rot-schwarze, große Pusteln mit tief in das Unterhautzellgewebe übergreifenden Nekrosen ausbilden. Ihre Umgebung ist dann meist stark infiltriert und ödematös verändert, die Rückbildung erfolgt nur langsam, und die Pusteln wandeln sich in dicke, dunkelbraunrote Krusten um, die oft noch 3—4 Wochen p. i. fest in der Haut sitzen. Die schwerste Verlaufsform stellen Fälle dar, in denen die Pusteln hämorrhagischen Charakter annehmen. Sie sind wenig erhaben und mehr flächig ausgebildet. Das hämorrhagische Zentrum breitet sich mehr und mehr peripherwärts aus und umfaßt bald den ganzen Herd. Die Randzone ist stark ödematös, ebenso das darunterliegende Gewebe, die Nekrosen werden breiter.

langsam und sitzen oft als schwarzbläuliche „Panzer“ über viele Wochen der Haut fest auf. Charakteristisch ist für die hämorrhagische Verlaufsform, daß die Einzelherde die Tendenz haben, zusammenzufließen, so daß man oft breite Hautbezirke blaurot verfärbt antrifft. Die hämorrhagische Verlaufsform ist typisch für Kuhpocken.

Der örtlichen Pustelbildung laufen Allgemeinsymptome parallel. Bei gewebefreundlichen Vakzinen fiebert das Tier etwa zwischen 3 und 6 Tag mehr oder weniger stark, ohne daß das Allgemeinbefinden weiter beeinträch-

tigt ist. Die Futteraufnahme ist normal. Bei stark virulenten Stämmen zeigt das Tier neben dem Fieber verminderte Freßlust, Teilnahmslosigkeit, Abmagerung und in bestimmten Fällen Nasenfluß und Konjunktivitis. In ganz schweren Fällen generalisiert das Virus schließlich auf Haut und Schleimhäuten. Bei der echten hämorrhagischen Verlaufsform kommt es regelmäßig zur generalisierten Aussaat, was bei einem Teil der Tiere zum Tode führt, besonders wenn die Schleimhäute betroffen werden. Bei der Hautform liegen die Todesraten niedriger.

Die kutane Impfung der Kaninchen wird in erster Linie zur quantitativen und qualitativen Auswertung von Pockenimpfstoff verwendet, weiter für Impfstoffgewinnung, Neutralisationsteste, Serumgewinnung, Anzüchtungen und biologische Studien.

Intrazerebrale Infektion (nach Herzberg)

Das Gehirn wird nach der üblichen Technik infiziert. Die Injektionsstelle soll etwa $\frac{1}{2}$ cm von der Mittellinie entfernt und ebenso $\frac{1}{2}$ cm hinter der Kranznaht des Os parietale auf der Schädelhöhe über dem hinteren Augenwinkel liegen. Durch das Trepanationsloch geht man mit der Kanüle 1 cm senkrecht in das Hirn ein und injiziert langsam 0,2 ccm der Virusverdünnung. Die Temperatur der Kaninchen wird morgens und abends vor dem Füttern gemessen, das Gewicht jeden 3. Tag bestimmt. *Das Auftreten einer mehrtägigen Fieberkurve nach der intrazerebralen Impfung ist ein äußerst empfindliches Zeichen für eine positive Vakzineinfektion.*

Der vakzinale Charakter der Fieberkurve kann später durch eine kutane Immunitätsprüfung kontrolliert werden, wenn die Fieberkurve irgendwie zweifelhaft war. Bei den mit den höchsten Virusverdünnungen intrazerebral geimpften Kaninchen ist diese Nachimpfung angebracht.

Auch bei der intrazerebralen Impfung verhalten sich die Vakzinestämme unterschiedlich. Gemeinsam ist die Entwicklung einer typischen Virusmeningoenzephalitis, die allerdings in der Intensität ihrer Ausprägung schwankt. Die Symptome werden bei der zisternalen Infektion abgehandelt. Die intrazerebrale Haftfähigkeit der einzelnen Vakzinestämme ist verschieden. Manche haften nur bei genügend hoher Viruskonzentration, andere auch noch in starken Verdünnungen. Durch laufende Gehirmpassagen adaptiert sich das Virus an das Gehirn und es entsteht eine „Neurovaccine“. Die Neurovaccine ist charakterisiert durch eine verkürzte Inkubationszeit und größere Infektiosität auch in hohen Verdünnungen. Kutan, intrakutan und intravenös auf das Kaninchen verimpft, zeichnet sie sich ebenfalls durch eine größere Virulenz als normale Dermovakzinen aus.

Bei verschiedenen Stämmen entwickelt sich nach intrazerebraler Impfung neben der ZNS-Erkrankung ein sog. „vakzinales Syndrom“, das nach Herzberg ein wichtiges Virulenzmerkmal von Lymphen ist. Es setzt sich zusammen aus Nasenfluß, Konjunktivitis und Durchfall, Extremitäten- und Blä-

senlähmungen Dabei läßt sich in den Abstrichen von Nase und Auge Vakzinevirus nachweisen Das „vakzinale Syndrom“ wird erst am letzten Fiebertag oder im Fieberabfall sichtbar Die Dauer ist meist auf 1-2 Tage begrenzt

Intravenöse Infektion

Die Impfung erfolgt am besten in die äußere Ohrvene Auf die intravenöse Infektion reagieren die Tiere verschieden Es besteht eine Abhängigkeit einmal vom Vakzinestamm und seiner Virulenz und zum anderen von der Menge des verimpften Virus

Nach einer 1 v Impfung gibt es zwei Verlaufsformen Bei der Verlaufsform 1 beginnen die Tiere nach 2-3 Tagen zu kränkeln, wobei die Temperaturen bis über 40° C ansteigen Sie sitzen teilnahmslos im Käfig und nehmen wenig Futter auf Der Puls ist etwas erhöht, die Atmung normal Bei eingehender klinischer Untersuchung werden keine anderen Krankheits-symptome gefunden, vor allem kein Auftreten von Vakzinepusteln, kein Nasen- und Augenausfluß Nach 7-8 Tagen werden die Tiere wieder lebhafter, nehmen Anteil an ihrer Umgebung und zeigen normale Futteraufnahme Das Fieber geht zurück Die Verlaufsform 2 hat die gleiche Inkubationszeit Dann stellt sich hohes Fieber ein (über 40° C) Nach weiteren 2-3 Tagen, frühestens nach dem 4. spätestens nach dem 6. Tag treten an den Schleimhäuten der Atmungs- und Verdauungsorgane, meist auch an den Lidrändern, an künstlich enthaarten Hautpartien des Rückens sowie am Perineum und an den Geschlechtsorganen, meist stecknadelkopfgroße, wahllos verstreut liegende Blutungsherde auf, die sich nach weiteren 1-2 Tagen zu typischen, 3-5 mm breiten Vakzinepusteln mit zentraler Delle entwickeln Regelmäßig fällt eine Pusteleruption an den Lippen auf, besonders im Bereich der Hasencharie, auf der Zunge, vor allem an deren Oberfläche, und an den Schleimhäuten des Pharynx und der oberen Atmungsorgane Häufig beobachtet man auch starke Pustelbildung im Rektum und am Anus Bisweilen verschmelzen die Pusteln zu einer geschlossenen Decke, an den Schleimhäuten zu einem weißlichen Belag Von den inneren Organen sind am häufigsten betroffen die Milz, es folgen die Nebennieren die Leber, die Lunge und die Hoden Das Auftreten der Eruptionen an den Schleimhäuten der oberen Luftwege und der Augen ist begleitet von einem zuerst wässrig bis schleimigen, später dicken, eitrigen Ausfluß Die Tiere leiden an Atemnot Da sie durch die Alterationen der Schleimhäute des oberen Verdauungstraktes kein Futter mehr aufnehmen sind sie schließlich total abgemagert, völlig entkräftet und können meist nicht mehr aufstehen Ein Teil der Tiere geht in diesem Stadium ein, die Überlebenden erholen sich Die Vakzinepusteln trocknen ein und fallen ab, die Nasen- und Augenfluß geht zurück, und die Tiere nehmen wieder Futter auf Nach 14 Tagen sind die Pusteln meist alle abgeheilt Die Temperaturen halten sich

bis zum 7. und 8. Tag um 40° C und gehen dann entsprechend der Abheilung bis zum 14. Tag p. i. zur Norm zurück. Im Gehirn der eingegangenen Tiere wird hin und wieder das Virus mit oder ohne gewebliche Veränderungen nachgewiesen.

Die i. v. Impfung wird nur für Spezialzwecke benötigt. Für Qualitätsdifferenzierungen kann sie herangezogen werden.

Zisternale Infektion

Die Impfung wird nach der Methode von Plant in die Cisterna cerebellomedullaris vorgenommen.

Der Verlauf ähnelt dem nach intrazerebraler Infektion. Nach einer Inkubationszeit von 1–3 Tagen treten mit einer kräftigen Fieberreaktion meist über 40° C schwere Krankheitserscheinungen auf, die sich in Antriebslosigkeit, Futterverweigerung, teilweise Augen- und Nasenausfluß und vor allem in Störungen von seiten des ZNS äußern. Die zentralnervösen Störungen beginnen zwischen 3 und 4. Tag und verlaufen ungefähr wie folgt: Koordinationsstörungen mit verstärkter Spastizität leiten zu tonisch-klonischen Krämpfen über, die etwa 5–10 Min. dauern und sich mehrmals wiederholen. Die Tiere liegen dabei in einem tonischen Starrezustand, der von kurzen klonischen Zuckungen, besonders der Vorderextremitäten unterbrochen wird. An das spastische Stadium, das 1–2 Tage dauert, schließt sich das Lähmungsstadium an. Es beginnt mit einer unvollständigen Nachhallaähmung und endet in komatösen Zuständen. Die Temperaturen sinken dabei stark ab. Die Tiere verenden entweder in tiefer Ohnmacht nach 5–8 Tagen oder erholen sich nach 10- bis 11tägiger Erkrankung wieder. Bei den eingegangenen Tieren und auch bei einem Teil der überlebenden Tiere zeigt sich histologisch das Bild einer Virusenzephalitis. Es ist charakterisiert durch Veränderungen an den Gefäßwandungen (an den großen Gefäßen Auflockerungserscheinungen der Intima, an den Kapillaren perivaskuläre und vaskuläre Wucherungen) und durch Gliaknötchen, die vor allem in der grauen Substanz der Hemisphären und des Stammes liegen. In den Meningen finden sich Lymphozyteninfiltrate.

Korneale Infektion (Der Paulsche Versuch)

Die korneale Infektion hat die größte Bedeutung zur Diagnose einer Pockenerkrankung im sog. Paulschen Versuch gewonnen. Dieser gehört auch heute noch mit zu den klassischen Nachweisverfahren für das Vakzine- und Variolavirus. Daneben wird die korneale Infektion auch zur quantitativen Virustitrierung herangezogen. Seine Technik und Beurteilung verlangen einige Übung. Häufig beruhen negative Aussagen nur auf einer fehlerhaften Methode. Von ausschlaggebender Bedeutung ist die genügende Tiefe der Inzisionen bei der Skarifikation. Für die Fixierung des Tieres benutzt man am zweckmäßigsten ein Tuch. Das Kaninchen wird straff eingewickelt, der Kopf

bleibt frei. Die Luxierung eines Auges gelingt mit Hilfe einer gebogenen Schere durch leichten Druck auf den unteren Teil des Bulbus. Gleichzeitig dient das Instrument zur Fixierung des herausgetretenen Augapfels bei der Skarifikation. An dem vorher gut kokainisierten Auge wird die Hornhaut nun gitterförmig kräftig aufgeritzt und das Virus sorgfältig eingerieben. Treten bei Besichtigung nach 24, 36 und 48 Stunden pathologische Veränderungen auf, so wird das Tier getötet, das Auge enukleiert und in Sublimatalkohol übertragen. Nach kurzer Einwirkung wird mit der Lupe die Hornhaut untersucht. Handelt es sich um Pocken oder Vakzine, so erscheinen die Infektionsherde in Form kreisrunder, isolierter Knötchen, die sich durch ihre satte weiße Beschaffenheit von dem mehr matten weißen Grunde der nicht infizierten Umgebung abheben. Eine histologische Diagnose ist nach Paul nur dann erforderlich, wenn der makroskopische Befund nicht einwandfrei variolapositiv ist. Histologisch findet man bei positivem Ausfall die für das Vakzine- oder Variolavirus typische, herdförmige Proliferation der Epithelzellen mit anschließender vakuolisierender, retikulierender oder ballonierender Degeneration und die im Zytoplasma liegenden Einschlusskörperchen.

Der Paulsche Versuch erlaubt auch eine Titerbestimmung, wenn man die Methode der „Kolonienzählung“ nach Herzberg durchführt. Es werden 15 senkrechte und 15 waagrechte Skarifikationen auf der Kaninchenkorneargenommen, so daß 225 Schnittpunkte entstehen. 0,1 ccm Lymphverdünnung wird mit einer Pipette, die am Ende eine kolbenförmige Verdickung aufweist, auf die Kornea gebracht. Mit Hilfe dieser vergrößerten Fläche wird die Lymphe verrieben. Nach 24 und nach 40 Stunden erfolgt die Ablesung der Herde (Fluoreszenznatrium). Sind bei einer Verdünnung von 1:1000 z. B. 30 Herde gezählt worden, so liegt der Virustiter, bezogen auf die Technik eines nicht jedes aktive Elementarkörperchen bei der angewandten

Eine Verfeinerung dieser Methode gab Herzberg im Jahre 1943 bekannt. Die Anzahl der Skarifikationen bleibt dieselbe, da sich nachweisen ließ, daß die Herdzahlen zwar mit der Schnittzahl wachsen, aber nur bis zu einem gewissen Maximum, das etwa bei 225 Schnittpunkten erreicht ist. Es werden bei der verbesserten Methode nur 0,025 ccm Lymphverdünnung auf die Kornea gebracht und unter langsamem Ablassen der Flüssigkeit aus der Spezialpipette 1 Min. lang auf der Kornea verrieben.

Intratestikuläre Infektion

Eine Reinkultur in vivo durch Zuchtung des Vakzinevirus in inneren Organen hat zuerst Noguchi (1915) erhalten, indem er die Testikel von Kaninchen und Kalbern infizierte. Auf die Infektion schwellen die Hoden an, später atrophieren sie. Das Virus findet in ihnen einen guten Nährboden und besonders reichlich ist es etwa am 4 bis 5 Tag vorhanden, nach dem 7 Tag

nimmt es meistens ab, nach 5 Wochen ist es verschwunden. Die Hauptbedeutung erhielt die Hodenimpfung zur Anreicherung von Vakzinevirus nach *Ohtawara*. Das Vakzinevirus vermehrt sich im Hodengewebe gut. Man bekommt einmal eine Anreicherung des Virus, zum anderen teilweise auch eine Ausschaltung von bakteriellen Begleitkeimen, wenn das Animpfmaterial unsteril war. Heute hat diese Methode an Bedeutung verloren, nachdem wir über wesentlich feinere Anzüchtmethoden verfügen und der Gebrauch der Antibiotika ein bakterienfreies Arbeiten ermöglicht. Schließlich gebrauchte man die Hodenimpfung auch zur Herstellung primär keimfreier Impfstoffe.

Zur Gewinnung von *Hodenvakzine* nach der Methode von *Noguchi* injiziert man am besten 0,2 ccm möglichst sterilen, 1:10 verdünnten Glycerinimpfstoff aseptisch in die Hoden von Kaninchen. In 3—5 Tagen tritt starke Schwellung, mitunter blutig seröses, virushaltiges Exsudat unter der Tunica vaginalis auf, manchmal auch virulentes Bauchhöhlenexsudat. Die Temperatur ist vorübergehend etwas erhöht. Am 5. Tag tötet man die Tiere und nimmt die Hoden heraus. Bei weiteren Passagen gehen die Tiere häufig zwischen dem 5. und 7. Tag an spezifischer Orchitis zugrunde.

b) Zuchtling im Meerschweinchen

Für die reine Viruszüchtung wird das Meerschweinchen immer weniger herangezogen. Bedeutung hat das Tier heute nur noch zur Wertbestimmung einer Pockenlymphe nach *Gins*, zur Herstellung von Hochimmunseren und für alle Untersuchungen über die vakzinale Allergie. Die Immunisierung gelingt auf allen Wegen, bei denen sie auch bei anderen Versuchstieren möglich ist, und ihre Dauer ist anscheinend nicht kürzer als z. B. beim Kaninchen. Es ist nicht selten, daß Meerschweinchen nach 1 Jahr noch keine merkliche Verminderung der Immunität erkennen lassen. Das Meerschweinchen besitzt eine erheblich dickere Haut als das Kaninchen. Bei zahlreichen kutanen und intrakutanen Versuchen stellte es sich heraus, daß die Tiere wohl auf diese Weise immunisiert werden können, daß aber die örtlichen Vakzinereaktionen nicht sehr typisch verlaufen. Aus diesem Grunde eignet sich das Meerschweinchen z. B. nicht für eine Wertbestimmung von Lymphen mittels kutaner oder intrakutaner Impfung. Die Neigung zur Bildung von Infiltraten ist anscheinend so groß, daß brauchbare spezifische Unterschiede nicht zu fassen sind. Auch für rein histologische Pockenarbeiten hat sich das Meerschweinchen nicht bewährt. Dagegen gelingt es leicht, auf dem Wege der gewöhnlichen Impfschnittmethode zu allergischen Reaktionen zu kommen, die mit dem beim Menschen beobachteten sehr große Ähnlichkeit haben. Hochimmunseren sind bei Meerschweinchen leichter als beim Kaninchen zu erhalten.

Die Vakzineinfektion verläuft ansonsten beim Meerschweinchen ähnlich der beim Kaninchen. Das Virus siedelt sich bevorzugt in Leber, Knochenmark, Niere und Lunge an. Bei der Pockenimpfstoffauswertung nach *Gins* wird die skarifizierte Kornea der Tiere beimpft.

c) Zucht in der erwachsenen Maus

Die Infektionsmethode der Wahl ist bei der Vakzineviruszucht in der Maus die *intrazerebrale Impfung*. Über die Vakzineviruszucht im Gehirn der Maus hat vor allem *Haagen* gearbeitet. Der Einstich durch die Schädelkapsel geschieht hinter dem linken Ohr. Die Tiere werden während des Eingriffs mit Äther betäubt und erholen sich in wenigen Minuten, wenn nicht das Eindringen der Injektionsnadel eine Zerstörung lebenswichtiger Zentren verursacht. Letzteres führt meist zu schnell eintretenden Atemstillstand und Tod. Der Tod an der Vakzineenzephalitis tritt bei den Mäusen gewöhnlich am 4. oder 5. Tag p. i. ein. Kurz vorher macht sich eine motorische Unruhe bemerkbar, die sich gewöhnlich schnell steigert und die Tiere zu einem rasenden Umherhüpfen in ihren Käfigen veranlaßt. Zum Schluß kommt es zu einer auffälligen Streckung der vier Extremitäten, die besonders krampfartig beim Hochheben der Mäuse am Schwanz ausgelöst wird. Tödlicher Ausgang vor dem 3. Tag nach der Impfung könnte vielleicht noch als Folge des Eingriffs gedeutet werden. Bei der Sektion der an der Impfung zugrunde gegangenen Tiere findet man makroskopisch keine Veränderungen. Außer einer leichten Hyperämie der Meningen sind keine Anzeichen für eine Generalisation, wie etwa beim Kaninchen, vorhanden. Auf das Fehlen jeglicher makroskopischer pathologisch-anatomischer Zeichen hat *Haagen* aufmerksam gemacht. Auch *histologisch* ergeben sich unspezifische Bilder. Organschnitte durch Leber, Niere, Pankreas, Nebenniere, Lungen zeigen keinerlei spezifische Läsionen. In Gehirnschnitten finden sich Veränderungen an den Meningen, und zwar mehr oder weniger diffuse Zellinfiltrate entzündlicher Art aus Rund- und Plasmazellen, Ödem und Hyperämie. Die Gehirnsubstanz erwies sich stets frei von irgendwelchen entzündlichen Veränderungen, auch die Markscheidenpräparate waren ohne degenerative Herde.

Die Maus kann für den biologischen Nachweis von Vakzinevirus verwendet werden, nach *Haagen* auch für den Nachweis einer Vakzineimmunität bei gleichzeitiger Verwendung von Vakzinevirus und Immunsérum. Jedoch zeigt sich, daß sich Vakzinestämme verschiedenen Ursprungs bei Verimpfung auf die Maus durchaus verschieden verhalten können, insbesondere auch solche Stämme, die längere Zeit auf Gewebekulturen weitergeführt oder auf befruchteten Hühnereiern gezüchtet wurden. Es gibt Vakzinestämme, die trotz einer ausgesprochenen Infektiosität für die Kaninchenhaut nicht ohne weiteres auf das Mäusegehirn zu übertragen sind. Ein Virusstamm, der für das Mäusegehirn nicht sehr stark virulent ist, läßt sich aber durch vorhergehende Kaninchenhirnpassage auch an das Mäusegehirn adaptieren. Weitere Untersuchungen bei Verwendung von Vakzinestämmen verschiedenen Ursprungs müssen erweisen, ob Dermo- und Neurostämme sich bei intrazerebraler Impfung in ihrer Virulenz für die Maus und in ihrem Virulenzgrad regelmäßig unterscheiden. Neben der intra-

zerebralen Impfung ist noch die subkutane und die intranasale Virusapplikation von Bedeutung. Erstere kann nach *Moritsch* zur Differenzierung zwischen Vakzine- und Kuhpockenvirus verwendet werden. Die intranasale Infektion kommt vor allem für pathogenetische Studien in Frage, da sie dem natürlichen Infektionsmodus mancher Pockenerkrankungen ähnelt. Bei der Maus scheint die Lunge für die vakzinale Infektion besonders anfällig zu sein.

d) Züchtung in der infantilen Maus (Abb. 19)

Die Vakzineinfektion führt bei der infantilen Maus stets zu einer allgemeinen Pockenerkrankung, in deren Verlauf die Tiere meist eingehen.

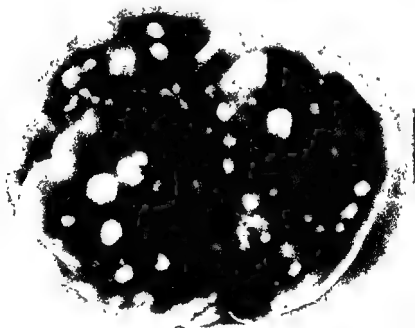


Abb. 19 Züchtung des Vakzinevirus in der infantilen Maus. Zahlreiche Pockenherde in der Lunge.

Die infantilen Mäuse werden im Alter von 1–5 Tagen verwendet und mit 0,1 ccm der jeweiligen Verdünnung der Vakzine infiziert. Die Bestimmung des Virustiters erfolgt durch Berechnung der ID₅₀ nach den bekannten Methoden, die Beurteilung der Qualität durch Beobachtung des Verlaufs der Allgemeinerkrankung.

Die Tiere erkranken zwischen dem 3. und 12. Tag p. i., je nach dem Verdünnungsgrad des geimpften Virusmaterials an generalisierter Vakzine. Klinisch äußert sich die Erkrankung zuerst durch Nachlassen der lebhaften Bewegungen der Säuglingsmäuse. Die Tiere liegen teilnahmslos im Nest, ziehen die Hinterextremitäten nach, zeigen eine auffällige, pumpende Atmung und saugen nicht mehr. Bei hoher Impfdosis sterben die Tiere in der Regel. Die überlebenden Tiere können nach 10–12 Tagen Hautpocken aufweisen, was die Diagnose erleichtert. Bei der Sektion findet man häufig Aszites. Die Nieren sind vergrößert und übersät mit winzig kleinen Pockenherden, die im Anfangsstadium wie diffus verstreute, petechiale Blutungen aussehen. Nach den Nieren sind am meisten betroffen die Milz, die Lunge (Abb. 19) und die Leber.

e) Zuchtung in der Ratte

Das Vakzinevirus läßt sich gut im Hoden der Ratte züchten. Weiter impfte man mit Erfolg die skarifizierte Kornea. Für die allgemeinen Vakzinezüchtungen hat sich die Ratte jedoch nicht eingeführt.

f) Zuchtung im Affen und im Großtier

Der Affe ist ein ausgezeichnetes Versuchstier für alle Vakzinearbeiten. Er kann nach jeder Methode infiziert werden und die Infektion ähnelt der beim Menschen. Das Vakzinevirus läßt sich auch in vielen großen Haustieren gut züchten. Am besten eignen sich Rind und Schwein. Auch der Esel wird für Vakzinezüchtungen mit Erfolg herangezogen. Die Großtiere kommen für die üblichen Arbeiten im Vakzinelabor jedoch nicht in Frage. Dagegen werden Rinder und in manchen Gebieten auch Esel für die Impfstoffherstellung nach wie vor verwendet.

Die Züchtung bei der Vakzination des Menschen

Zum Wirtsspektrum des Vakzinevirus gehört auch der Mensch. Die Infektion verleiht ihm einen soliden Schutz gegen die Menschenpocken. Seit mehr als 150 Jahren benutzt man darum das Vakzinevirus zur Pockenschutzimpfung. Es gibt keine Impfung, bei der man größere Erfahrungen gesammelt hätte. Die Wechselbeziehungen zwischen Erreger und Organismus beim Impfverlauf hat man eingehend studiert. Im Rahmen dieses Buches werden die Impfpocken nicht behandelt. Sie stellen heute in der Medizin ein eigenes, scharf umrissenes Fachgebiet dar.

In früherer Zeit war die Vakzination nicht nur eine Maßnahme der Prophylaxe, sondern diente auch zur Virusvermehrung. Nur die Züchtung am Menschen ermöglichte die Gewinnung der sog. *humanisierten Lymphe* und damit die Verbreitung der Pockenschutzimpfung.

Die Virusgewinnung erfolgte am vakzinierten Arm. Man legte zu diesem Zwecke 8—12 etwa 1 cm lange Impfschnitte an. Noch vor der vollständigen Pustelreife entnahm man das seröse Sekret und trocknete es durch Konservierung auf Lanzetten, Seidenfäden oder Leinwandflecken an. Diese Züchtung des Vakzinevirus am Menschen zum Zwecke der Impfstoffgewinnung wurde erst im Laufe des vergangenen Jahrhunderts durch die Methode der Tierimpfung abgelöst.

Das originäre Kuhpockenvirus

In der Fachliteratur wird bis in die jüngste Zeit hinein zwischen den Begriffen „Vakzinevirus“ und „Kuhpockenvirus“ kein Unterschied gemacht. Die Mehrzahl der früheren Pockenforscher vertrat die Ansicht, daß es sich um ein und dasselbe Virus handle. Man war der Anschauung, daß die Pockenerkrankung der Kühe durch übertragenes Vakzinevirus verursacht werde. Heute wissen wir, daß es daneben noch selbständige, sogenannte „echte“ Kuhpocken gibt, verursacht durch ein „originäres“ Kuhpockenvirus. Mit den modernen Viruslaboratoriumsmethoden läßt sich nachweisen, daß sich das Kuhpockenvirus vom Vakzinevirus in vielen biologischen Eigenschaften unterscheidet.

Mit der Differenzierung der beiden Viren haben sich als erste eingehend *Downie* und Mitarbeiter beschäftigt. Sie zeigten, daß das Kuhpockenvirus in der Eikultur sowie in der Haut von Kaninchen und Meerschweinchen Reaktionen hervorruft, die gegenüber den durch das Vakzinevirus erzeugten Veränderungen deutliche Unterschiede aufweisen. Ohne ins Detail zu gehen sei erwähnt, daß die nach Kuhpockeninfektion auf der Chorioallanto membran des bebrüteten Hühnereies und auf der Kaninchen- und Meerschweinchenhaut entstehenden Herde durch einen ausgesprochen hämorrhagischen Charakter auffallen, während die analogen Veränderungen nach Vakzinevirusinfektion diese Tendenz nicht erkennen lassen. Dafür treten nach Vakzineinfektionen die nekrotischen Veränderungen rascher und ausgeprägter in Erscheinung. Ein weiterer Unterschied, der *Downie* auffiel, betraf das verschiedene Aussehen der Einschlusskörperchen in den mit Kuhpocken- bzw. Vakzinevirus infizierten Zellen der Chorioallantoismembran sowie der Kaninchen- und Meerschweinchenhaut. Während nach Infektionen mit Kuhpockenvirus in den gefärbten Gewebeschnitten große, kompakte Einschlusskörperchen ohne deutliche innere Struktur auftraten, war nach Vakzinevirusinfektionen das Einschlussmaterial vielfach ungleichmäßig in Form granulärer Massen über kleinere oder größere Teile des Zytoplasmas verteilt. Auffallend war auch, daß bei Kuhpockeninfektionen die Einschlüsse außer in den Epithelzellen auch in vielen mesodermalen Zellen vorkamen, wogegen sich nach Vakzineinfektionen Einschlüsse in mesodermalen Zellen verhältnismäßig selten zeigten. Schließlich haben *Downie* und Mitarbeiter

auch *antigene Unterschiede* zwischen dem Kuhpocken- und dem Vakzinevirus durch die direkte und indirekte Komplementbindungsreaktion sowie im Neutralisationsversuch unter Verwendung kreuzweise absorbiertter Immunsereen nachweisen können. Weitere serologische Unterschiede zwischen den beiden Viren erfaßt man in der Präzipitationsreaktion mit Hilfe der Agardiffusion (*Guspen*)

haben wir (*Herrlich und Mays*) eine Methode zur Differenzierung der verschiedenen Tierpockenviren ausgearbeitet. Als Charakteristika der Kuhpockenherde nach CAM-Beimpfung gelten die stark *hamorrhagische Beschaffenheit* der Herde sowie der im Vergleich zu den Vakzineherden verzögert einsetzende zentrale Zellzerfall. Außerdem wird darauf hingewiesen, daß bei der Beimpfung der Allantoishöhle das Kuhpockenvirus am Entoderm der Chorioallantoismembran ausgesprochen schlecht haftet, wogegen Vakzinevirusinfektionen hier ebenso gut wie am Ektoderm angehen. Die Einschlusskörperchen fanden wir nach Vakzineinfektionen verhältnismäßig zahlreich, klein und granuliert, nach Kuhpockeninfektionen weniger zahlreich, groß, kompakt und homogen. Auch *Guspen* hat kürzlich diese Unterschiede der Einschlusskörperchen erwähnt. Nach seinen Beobachtungen sind die zytoplasmatischen Kuhpockeneinschlüsse oft so groß, daß der Zellkern mondsichelförmig eingedrückt und an die Zellwand gepreßt wird, während bei Vakzineinfektionen diese starken Deformierungen des Kernes nur selten vorkommen.

In seiner jüngsten Arbeit gab *Berger* eine Differenzierungsmethode zwischen den beiden Viren auf der *Kaninchenkornea* an. Er zeigte, daß nach Infektion der Kornea mit Vakzinevirus — ähnlich wie bei Infektion der Chorioallantoismembran — der Gewebezellerfall im Zentrum der sich entwickelnden Herde rascher und ausgiebiger erfolgt als nach Infektion mit Kuhpockenvirus. Außerdem wies er darauf hin, daß unter gewissen Voraussetzungen nach Kuhpockeninfektionen in der Kaninchenhornhaut *Guarnieri*-sche Körperchen auftreten, die eine Größe aufweisen, wie man sie bei Vakzineinfektionen niemals antrifft. Eine weitere Möglichkeit einer Differentialdiagnose bietet schließlich noch das unterschiedliche Verhalten von Vakzine- und Kuhpockenvirus nach einer *Infizierung der weißen Maus*. Nach *Moritsch* eignet sich die Maus sehr gut zum Studium der Kuhpockeninfektion. Das Kuhpockenvirus ging nach subkutaner Infizierung regelmäßig in den Mäusen an und machte sie krank, die geprüften Vakzinestämme hafteten dagegen nicht. Ein Unterschied besteht auch nach 1. *er Virusapplikation* und schließlich noch in der Art der histologischen Veränderungen der inneren Organe. Die von *Moritsch* erarbeitete Differenzierungstechnik in der weißen Maus ist in jedem Labor leicht und einfach durchzuführen und stellt damit eine wertvolle Bereicherung vor allem für eine praktische Diagnosestellung zwischen Vakzine- und Kuhpockenvirus dar.

Das Variolavirus

Die experimentellen Arbeiten über das Variolavirus sind nicht sehr zahlreich. Die wesentlichsten Erkenntnisse über seine Biologie wurden durch die Studien am Vakzinevirus gewonnen. Mit diesem war das Experimentieren einfacher und ungefährlicher. Aus allen bisher durchgeführten vergleichenden Arbeiten geht hervor, daß das Vakzinevirus in vieler Beziehung mit dem Variolavirus übereinstimmt. So lassen sich wesentliche morphologische, biologische, chemische und immunologische Eigenschaften vom Vakzinevirus direkt auf das Variolavirus übertragen. Dementsprechend entwickelte sich für beide eine gleiche Technik und Methodik in der Laboratoriumsarbeit. Das wohl wichtigste Unterscheidungsmerkmal zwischen beiden Viren ist die *unterschiedliche Pathogenität*.

1. Die Morphologie

Morphologisch gleichen Variola- und Alastrimvirus dem Vakzinevirus. Der Inhalt der Variolapusteln enthält zahlreich die Elementarkörperchen. Diese sind klein, haben eine sphärische Struktur und einen Durchmesser von ungefähr 200 m μ . Beschrieben wurden sie zuerst von *Buist* (1887) (zit. n. *Gordon*), der sie für das Kontagium der Variola hielt. 1906 machte *Paschen* auf sie aufmerksam und veröffentlichte eine Reihe von Arbeiten über die Natur der Elementarkörperchen. Von dieser Zeit an nannte man sie auch *Paschensche Körperchen*. Über den Nachweis der *Paschenschen Körperchen* und ihre Natur wurde eingehend bei Besprechung des Vakzinevirus berichtet. Die Elementarkörperchen sind identisch mit der Viruseinheit. Im Elektronenmikroskop zeigt das Variolavirus im isolierten Zustande wie das Vakzinevirus eine Quaderform. Seine Größe wird zwischen 200 \times 250 bis 200 \times 200 m μ angegeben. Strukturell gleicht es dem Vakzinevirus. Wie dieses ist es bereits hoch organisiert. Nach *Lépine* und *Croissant* kann man das Variolavirus jedoch im Elektronenmikroskop vom Vakzinevirus unterscheiden. Beide Viren haben dieselbe Form und Größe, die Elementarkörperchen sind jedoch in Pustelabklatschpräparaten unterschiedlich zueinander gelagert. Die Variolaeinheiten liegen stets einzeln und diffus verstreut. Die Vakzinekörperchen dagegen treten in Ketten und Konglomeraten aus mehreren Partikelchen auf. Die Verfasser glauben, diese Art der Unterscheidung für die Schnelldiagnose auf Variola verwenden zu können.

2. Einschlößkörperchen

Wie bei den anderen Pockeninfektionen werden beim Variolavirus in den infizierten Zellen typische *intraplasmatische Einschlößkörperchen* gebildet. Man fand sie bei der Variolaerkrankung der Menschen, des Affen, bei Kaninchen (*Kornea*) und Hühnerembryonen. Sie ähneln denen der Vakzine, sind

bis oval und haben einen Durchmesser von 10μ . Sie können einzeln zu mehreren in der Zelle vorkommen. Wie beim Vakzinevirus bestehen sie aus Ansammlungen von Viruselementarkörperchen. Bei variolainfizierten Menschen treten sie besonders in den erkrankten Bezirken der Haut und Schleimhäute auf. Am leichtesten findet man sie im vesikulösen Krankheitsstadium. Zum Studium der Guarnierischen Körperchen eignen sich der intacte Hühnerembryo wie auch die Kaninchenkornea jedoch besser als

gebildet werden. Im variolainfizierten Hühnerembryo wurden sie ebenfalls noch nicht beobachtet. Über die intranukleären Variolaeinschlußkörperchen ist noch wenig gearbeitet worden. Ihre Beziehung zu den Viruselementarkörperchen ist nicht erforscht.

3. Antigenstruktur und Antikörper

Die antigene Struktur des Variolavirus ähnelt der des Vakzinevirus. Beide produzieren ein lösliches Antigen (S-Antigen) und ein Hämagglutinin. Der virusgebundene Antigenkomplex enthält das infektiöse Prinzip, das immunspezifische Antigen, ein komplementbindendes und präzipitierendes Antigen (V-Antigen) und einen Teil der hämagglutinierenden Aktivitäten. Die komplexe Struktur ist außerdem ein wirtsspezifisches Normal-Komponenten-Antigen eingebaut. Im Verlaufe einer Variolaeerkrankung werden neutralisierende, präzipitierende, komplementbindende und hämagglutinationshemmende Antikörper ausgebildet. Nach bisherigen Beobachtungen leben am längsten die neutralisierenden und hämagglutinationshemmenden Antikörper im Serum.

Über das Antikörperbild bei der Variolainfektion haben neben den grundlegenden Arbeiten von Collier in jüngster Zeit vor allem Downie und MacCall, MacCarthy, Marennikova, Bingel und Kruse, Herrlich, Mayr und Engel gearbeitet. Die neutralisierenden Antikörper erscheinen nach Downie und MacCarthy erstmals mit dem 6. Erkrankungstage in der Blutbahn, steigen dann an, erreichen aber nie sehr hohe Werte. Sie verweilen mit niedrigen Titern sehr lange im Blut, oft über viele Jahre. Die relativ niedrigen Titer virusneutralisierender Serumantikörper sind für alle Pockeninfektionen charakteristisch. Mayr und Wittmann haben diesbezügliche Untersuchungen an Geflügelpockenerkrankung und vergleichsweise bei verschiedenen Virusinfektionen der Tiere durchgeführt. In allen Fällen kam es nur zu unvollständiger Bildung virusneutralisierender Antikörper. Die Verfasser diskutieren, ob dieses Verhalten mit der Entstehung der Einschlusskörperchen zusammenhängt. Durch die Einschlusskörperchen wird das Pockenvirus in der Zelle fixiert und nicht wie bei anderen Viruserkrankungen spontan von den betroffenen Zellen abgegeben.

Das Variolavirus

Die experimentellen Arbeiten über das Variolavirus sind nicht sehr zahlreich. Die wesentlichsten Erkenntnisse über seine Biologie wurden durch die Studien am Vakzinevirus gewonnen. Mit diesem war das Experimentieren einfacher und ungefährlicher. Aus allen bisher durchgeführten vergleichenden Arbeiten geht hervor, daß das Vakzinevirus in vieler Beziehung mit dem Variolavirus übereinstimmt. So lassen sich wesentliche morphologische, biologische, chemische und immunologische Eigenschaften vom Vakzinevirus direkt auf das Variolavirus übertragen. Dementsprechend entwickelte sich für beide eine gleiche Technik und Methodik in der Laboratoriumsarbeit. Das wohl wichtigste Unterscheidungsmerkmal zwischen beiden Viren ist die *unterschiedliche Pathogenität*.

1. Die Morphologie

Morphologisch gleichen Variola- und Alastrimvirus dem Vakzinevirus. Der Inhalt der Variolapusteln enthält zahlreiche Elementarkörperchen. Diese sind klein, haben eine sphärische Struktur und einen Durchmesser von ungefähr $200\text{ }\mu\mu$. Beschrieben wurden sie zuerst von Buist (1887) (zit. n. Gordon), der sie für das Kontagium der Variola hielt. 1906 machte Paschen auf sie aufmerksam und veröffentlichte eine Reihe von Arbeiten über die Natur der Elementarkörperchen. Von dieser Zeit an nannte man sie auch *Paschensche Körperchen*. Über den Nachweis der *Paschenschen Körperchen* und ihre Natur wurde eingehend bei Besprechung des Vakzinevirus berichtet. Die Elementarkörperchen sind identisch mit der Viruseinheit. Im Elektronenmikroskop zeigt das Variolavirus im isolierten Zustande wie das Vakzinevirus eine Quaderform. Seine Größe wird zwischen 200×250 bis $200 \times 290\text{ m}\mu$ angegeben. Strukturell gleicht es dem Vakzinevirus. Wie dieses ist es bereits hoch organisiert. Nach Lépine und Croissant kann man das Variolavirus jedoch im Elektronenmikroskop vom Vakzinevirus unterscheiden. Beide Viren haben dieselbe Form und Größe, die Elementarkörperchen sind jedoch in Pustelabklatschpräparaten unterschiedlich zueinander gelagert. Die Variolaeinheiten liegen stets einzeln und diffus verstreut. Die Vakzinekörperchen dagegen treten in Ketten und Konglomeraten aus mehreren Partikelchen auf. Die Verfasser glauben diese Art der Unterscheidung für die Schnelldiagnose auf Variola verwenden zu können.

2. Einschlusskörperchen

Wie bei den anderen Pockeninfektionen werden beim Variolavirus in den infizierten Zellen typische *intraplasmatische Einschlusskörperchen* gebildet. Man fand sie bei der Variolaerkrankung der Menschen, des Affen, bei Kaninchen (Kornea) und Hühnerembryonen. Sie ähneln denen der Vakzine und

rund bis oval und haben einen Durchmesser von 10μ . Sie können einzeln und zu mehreren in der Zelle vorkommen. Wie beim Vakzinevirus bestehen sie aus Ansammlungen von Viruselementarkörperchen. Bei variolainfizierten Menschen treten sie besonders in den erkrankten Bezirken der Haut und Schleimhaut auf. Am leichtesten findet man sie im vesikulösen Krankheitsstadium. Zum Studium der *Guarnierischen* Körperchen eignen sich der infizierte Hühnerembryo wie auch die Kaninchenkornea jedoch besser als menschliches Pustelmateriel. Neben den intraplasmatischen Einschlusskörperchen fallen bei erkrankten Menschen und Affen auch *intranukleäre* Einschlüsse auf, während diese nach unserem heutigen Wissensstand beim Vakzinevirus nicht gebildet werden. Im variolainfizierten Hühnerembryo wurden sie ebenfalls noch nicht beobachtet. Über die intranukleären Variolaeinschlusskörperchen ist noch wenig gearbeitet worden. Ihre Beziehung zu den Viruselementarkörperchen ist nicht erforscht.

3. Antigenstruktur und Antikörper

Die antigene Struktur des Variolavirus ähnelt der des Vakzinevirus. Beide Viren produzieren ein lösliches Antigen (S-Antigen) und ein Hämagglutinin. Der virusgebundene Antigenkomplex enthält das infektiöse Prinzip, das immunisierende Antigen, ein komplementbindendes und präzipitierendes Antigen (V-Antigen) und einen Teil der hämagglutinierenden Aktivitäten. In die komplexe Struktur ist außerdem ein wirtsspezifisches Normal-Komponenten-Antigen eingebaut. Im Verlaufe einer Variolaerkrankung werden neutralisierende, präzipitierende, komplementbindende und hämagglutinationshemmende Antikörper ausgebildet. Nach bisherigen Beobachtungen bleiben am längsten die neutralisierenden und hämagglutinationshemmenden Antikörper im Serum.

Über das Antikörperbild bei der Variolainfektion haben neben den grundlegenden Arbeiten von *Collier* in jüngster Zeit vor allem *Downie* und *MacDonald*, *MacCarthy*, *Marennikova*, *Bingel* und *Kruse*, *Herrlich*, *Mayr* und *Mahnel* gearbeitet. Die neutralisierenden Antikörper erscheinen nach *Downie* und *MacCarthy* erstmals mit dem III. Erkrankungstage in der Blutbahn, steigen dann an, erreichen aber nie sehr hohe Werte. Sie verweilen mit niedrigen Titern sehr lange im Blut, oft über viele Jahre. Die relativ niedrigen Titer virusneutralisierender Serumantikörper sind für alle Pockeninfektionen charakteristisch. *Mayr* und *Wittmann* haben diesbezügliche Untersuchungen bei der Geflügelpockenerkrankung und vergleichsweise bei verschiedenen Vakzineinfektionen der Tiere durchgeführt. In allen Fällen kam es nur zu geringgradiger Bildung virusneutralisierender Antikörper. Die Verfasser diskutieren, ob dieses Verhalten mit der Entstehung der Einschlusskörperchen zusammenhängt. Durch die Einschlusskörperchen wird das Pockenvirus in der Zelle fixiert und nicht wie bei anderen Viruserkrankungen spontan von den infizierten Zellen abgegeben.

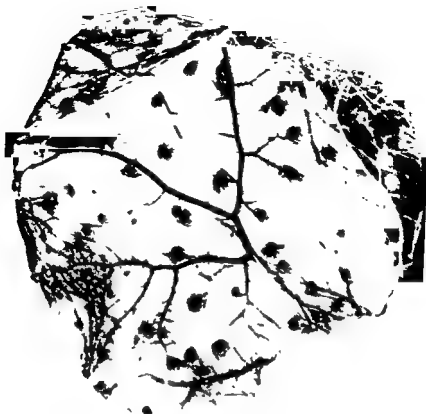


Abb 22 Variola major — Stamm Indien 36
1 Eispassage (6 Tag p 1)
Animpfmateriel aus Lungen der 12 Passage in der infantilen Maus

1. Vorhaut u a) Aus jungerer Zeit sind mehrere Arbeiten bekannt geworden (Hahon, Baltazard und Mitarbeiter, Bingel und Kruse, Dieuchange und Mitarbeiter) In eigenen Versuchen (Mahnert und Herrlich) konnten wir Variolavirus auf HeLa und menschlichen Amnionzellen züchten Auch Zellmaterial tierischen Ursprungs kann verwendet werden, so erhielten wir eine gute Vermehrung auf Schweine- und Kälbernierengewebe Hahon hatte gleiche Erfolge auf Affennierenkulturen Gut eignen sich auch Hühnerembryofibroblasten und Zellstämme von Schaf, Ziege und Maus (Baltazard und Mitarbeiter) Kulturen bewährt sich am besten die Mäusekulturen führt das Virus rasch zu einer hohen Viruszahl

In ähnlicher Weise (Munz) auch beim Menschen festgestellt Nach Be-

Vakzination auf HeLa-

ryonale Gewebe, z. B. Art von Virus für das Virus ulbecco topathogenität für das Virus pathogenität sich

Stunden ein anderes Bild als z. B. in Nierenzellen vom Schwein. So beobachtet man bei ersteren das Auftreten von rundlichen Zellveränderungen, die sich scharf von intakten Zellen abheben und über mehrere Tage nur an Größe zunehmen, ohne daß sich diese anscheinend abgestorbenen Zellen von der Unterlage ablösen (Abb. 23). *Dieudonne* und Mitarbeiter sprechen von „Buds“. In Schweinenierenzellkulturen dagegen kommt es zu Abkuglung und ständiger Ablösung der befallenen Zellen.

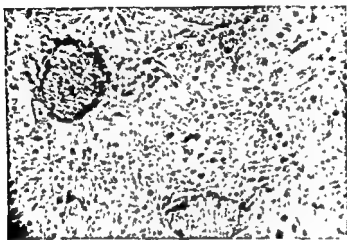


Abb. 23 Variolaherde in einer HeLa-Zellkultur, 3 Tag nach Beimpfung

Die Bildung dieser „Buds“ ist offenbar von einer niederen Infektionsdosis abhängig. Bei höheren Animpfkonzentrationen und längerer Nachbebrütung ist das Bild nicht mehr so typisch.

Der in den HeLa-Zellkulturen gefundene Effekt ist, soweit die bisherigen Beobachtungen ein Urteil erlauben, für das *Variolavirus* spezifisch. Bei der Vakzineinfektion zeigen die Zellen nur eine Quellung und Abkuglung. Falls weitere Untersuchungen diese Befunde bestätigen, ergibt sich für die Praxis ein aussichtsreicher Weg, sowohl die Varioladiagnose zu beschleunigen als auch eine Differentialdiagnose zwischen Variola und Vakzine zu ermöglichen.

6. Die Zucht im Versuchstier

Das klassische Versuchstier für die Zucht des Variolavirus ist der Affe. Er erkrankt in typischer Weise an Variola und wird darum seit jeher für Versuche herangezogen. Wir gehen auf das klinische Bild der Affenvariola bei Besprechung der Tierpocken ein.

Es gelingt ferner, Variolavirus in der *infantilen Maus* zu züchten (Mayr und Herrlich). Damit steht für experimentelle Arbeiten ein kleines Versuchstier zur Verfügung. Das klinische Bild dieser Infektion gleicht etwas der Symptomatik der Vakzineinfektion. Das Variolavirus ist im allgemeinen weniger virulent für die Säuglingsmaus als das Vakzinevirus. Die Überimpfung des Materials erfolgt intraperitoneal. Wir konnten bis jetzt 19 Passagen durchführen. Der Charakter des Virus ändert sich nicht, es behält seine Virulenz und seine Eigenschaften, bezogen auf das Wachstum am Hühnerrei, bei.

Es gelingt nicht oder nur sehr schwer, Variolavirus auf andere Tiere zu übertragen. Die Problematik dieser Versuche besprechen wir weiter unten.

Eine Sonderstellung im Rahmen der Zuchtungsversuche nimmt der *Paulsche Versuch* ein. Während das Kaninchen auf der Haut, wie oben angeführt, das Variolavirus nicht oder nur sehr schwer aufnimmt, ist seine Kornea dafür empfänglich (Abb. 24). Für die Züchtung und Vermehrung



Abb. 24 Variolaknötchen auf der beimpften Kaninchenkornea.

wurde dieses Medium aber nicht benutzt, sondern lediglich für die Diagnose. Früher war dies die einzige Möglichkeit, Variola nachzuweisen und von Varizellen oder Herpes zu unterscheiden. Der *Paulsche Versuch* muß deshalb als die klassische Methode der Varioladiagnose angesehen werden. In der jüngsten Zeit mehrten sich jedoch Stimmen, welche die Eignung der Kaninchenkornea für diese Diagnose anzweifeln (*Buddingh, Darasse* und Mitarbeiter *Andres* und Mitarbeiter, *Bingel*). In einer eigenen Nachprüfung, die wir kürzlich gemeinsam mit *Herzberg* durchführten, reagierten sämtliche

im Versuch stehenden Tiere auf unterschiedliches, originäres Variolamaterial sowohl makroskopisch wie auch mikroskopisch positiv. Die Entwicklung der makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen nahm im Durchschnitt 72 Stunden in Anspruch. Zur Beurteilung des negativen Ausfalls in den neueren Berichten möchten wir auf die im Vakzineabschnitt erörterten Fehlerquellen aufmerksam machen.

Das Alastrimvirus

Man ist heute allgemein der Auffassung, daß es sich bei Alastrim um eine selbständige Infektionseinheit handelt. Die verwandtschaftlichen Beziehungen des Erregers zum Variolavirus sind allerdings so eng, daß eine sichere

Tabelle 5

Wichtigste Unterscheidungsmerkmale zwischen Variola und Vaccinia

		Variola	Vaccinia
Zuchtungen am Affen		+	+
Zuchtungen im	Paulcher Versuch	+	±
	Anzüchtung	+ bis —	+
Kaninchen	Passagen	—	+
Zuchtungen im bebrüteten Hühnerrei		Kleine, proliferative Knotchen ohne zentrale Nekrose, schwache Generalisation, nicht immer Tod der Embryonen	Breite, flächige Herde mit zentraler Nekrose, starke Generalisation, Tod der Embryonen
Intranukleäre Einschlusskörperchen bei Material vom Menschen		+	—
Elementarkörperchen im Elektronenmikroskop (Pustelabklatsch)		Einzeln gelegen, diffus verstreut	In Ketten und größeren Paketen gelagert
Serologische Kreuzteste		Homolog hoher Titer	Homolog hoher Titer
Antikörperbild		Hohe HAH-Titer, meist komplementbindende u. präzipitierende Antikörper mit relativ hohen Titern im Serum	Niedrige HAH-Titer, bei normalem Verlauf der Erstinfektion in der Regel keine komplementbindenden und präzipitierenden Antikörper im Serum
Wirtsspektrum		Läßt sich in Passagen in keinem kleinen Labortier züchten, mit Ausnahme der infantilen Maus	Läßt sich in allen Labortieren regelmäßig in Passagen züchten

Tabelle 6.

Wichtigste Unterscheidungsmerkmale zwischen Variola und Alastrim

	Variola	Alastrim
Für den Menschen	Stark pathogen bei nicht Vakzinieren	Schwach pathogen bei nicht Vakzinieren
Intranukleäre Einschußkörperchen bei Material vom Menschen	Zahlreich	Selten
Guarnierische Körperchen	Eosinophil	Basophil (?) (nach <i>Guilherme Lacorte</i>)
Serologische Kreuzteste	Homolog: höhere Titer	
Für den Hühnerembryo	Schwächer virulent als Vakzine	Schwächer virulent als Variola

Differentialdiagnose im Labor unmöglich ist, wenn nicht auch klinisches Bild und Epidemiologie in die Diagnose sich einfügen

Morphologisch kann man das Alastrimvirus nicht vom Variolavirus unterscheiden. Auch sein chemisches und physikalisches Verhalten ist das gleiche *Torres* wies früher auf Unterschiede im Auftreten und Aussehen der intranukleären Einschußkörperchen zwischen Variola und Alastrim hin Seine Befunde konnten jedoch nie bestätigt werden Nach *Guilherme Lacorte* sind die *Guarnierischen* Körperchen beim Variola- und Vakzinevirus eosinophil, beim Alastrimvirus dagegen basophil Der wichtigste Unterschied zwischen dem Alastrim- und dem Variolavirus ist die unterschiedliche Virulenz im Hühnerembryo Nachdem *Dinger* eine schlechtere Vermehrungsintensität des Alastrimvirus auf der Chorioallantoismembran feststellte, fand *Helbert* dementsprechend auch unterschiedliche Absterberaten Wir konnten diesen Befund bestätigen und zusätzlich feststellen, daß sich die geringere Virulenz des Alastrimvirus auch in der schlechteren Generationsfähigkeit im Hühnerembryo ausdrückt Die Diagnose auf Grund des letzteren Merkmales ist einfacher als die Erhebung der Absterberaten (Tab 5 u 6)

Auch das Alastrimvirus kann in Gewebekulturen gezüchtet werden Berichte über das biologische Verhalten fehlen nach den bisherigen eigenen Ergebnissen ähnelt das Verhalten dem des Variolavirus

Das Problem der Umzüchtung

1. Variolavirus — Vakzinevirus

Das Problem der Umzüchtung des Variolavirus ist so alt wie die Vakzination Man war sich der Verwandtschaftsbeziehungen zwischen Menschen- und Tierpocken zwar nicht bewußt, aber mit der Anwendung der Kuhpockenlymphe kam man rein empirisch auch auf die Möglichkeit einer Beziehung zwischen Variola und der Pockenerkrankung der Rinder.

Bereits 1809 berichtete *Gassner* über eine erfolgreiche Variolation von Kühen. Später kamen weitere Berichte, und aus der ersten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts liegen mehr als ein Dutzend Publikationen vor, deren Autoren schon nach der ersten oder nach mehreren Passagen einen Erfolg erzielen konnten. Das Variolavirus haftet nach diesen Mitteilungen sowohl auf der Rinderhaut als auch am Kaninchen und wandelt sich dann nach Angabe der Autoren in das Vakzinevirus um. Zur gleichen Zeit wurden aber auch Stimmen laut, die von erfolglosen Übertragungen kündeten, und es war kein geringerer als der berühmte italienische Impfarzt *Sacco*, der jede

gründet. Nach mehreren Sitzungen kam sie zu dem Ergebnis, daß der bovine Organismus nicht in der Lage sei, Variola in das Vakzinevirus zu modifizieren. Die Arbeitsergebnisse dieser Kommission schieden in der Folgezeit die Impfarzte in sog. Unitarier, welche an die Umwandlung glaubten, und sog. Dualisten, welche die Selbständigkeit beider Viren proklamierten. Die Dualisten konnten sich folgend vor allem in Deutschland nicht durchsetzen, da immer mehr positive Versuche bekannt wurden. Es fuhr zu weit, hier die vielen Namen und den Streit der Meinungen im einzelnen anzuführen. Da ein negatives Resultat nicht beweisend ist, verstummten die Gegner der Umzüchtung mehr und mehr. Wir können aber annehmen, daß eine nicht geringe Zahl negativer Experimente nicht zur Publikation kam. Welche Mühen man für die Lösung dieses Problems zu dieser Zeit aufwandte, geht aus den „Verhandlungsberichten der Deutschen Impfanstalten von 1889 bis 1918“ hervor. Etwa 182 Kälber und Rinder infizierte man während dieser Zeitperiode mit Variola. Bei 39 Tieren war der Versuch positiv, d. h. man erzielte ein Wachstum von Vakzinevirus und hielt die Umwandlung für erwiesen. Legen wir aber einen kritischen Maßstab an, so bleiben doch nur 13 Versuche, die einigermaßen die Forderungen der Sterilität und Isolierung erfüllen. Die gleiche Kritik gilt für die Ergebnisse der Kaninchenexperimente. Doch war grundsätzlich der Beweis für die Übertragungsmöglichkeit erbracht. Die „Deutsche Kommission zum Studium der Variolavakzine“ stellte 1911 darum den Grundsatz auf, daß die Übertragung des Variolavirus auf Tiere gesichert erscheint. Spätere Experimente bekannter Pockenforscher (*Gins, Groth*) bestätigten diese Auffassung. Es gelang ihnen die allmähliche Anpassung und Herauszüchtung von Vakzinestämmen mit anderen und neuen, noch nicht beobachteten Eigenschaften und starker Virulenz. Der letzte, bekannte Bericht einer gelungenen Umwandlung stammt von *Horgan* (1933), der nach durchgehend negativen Versuchen schließlich über mehrere Kaninchenhodenblindpassagen und Wechelpassagen eine Haftung und Umwandlung am Kalb und Kaninchen erreichte. Seit dieser Zeit sind jedoch die positiven Berichte verstummt. Alle neueren Bearbeiter dieses Problems konnten Variolavirus nur auf den Affen, jedoch nicht auf anderen Tierarten züchten. Es ist

bemerkenswert, daß sich darunter bekannte Forscher der neueren Zeit, wie Downie, Buddingh, Nelson, MacCallum, Craigie u a , befinden

Unsere eigenen Versuche zur Züchtung des Variolavirus am Tier (Herlich Mayr, Mahnel, Munz) sollen nur so weit erwähnt werden, als sie einen vorläufigen Beitrag zur Frage der Züchtung und Umzüchtung geben Sie wurden in streng isolierten, modernen Tierstallungen, in denen eine Verunreinigung mit Vakzinevirus ausgeschlossen werden konnte, durchgeführt Es gelang wie im vorstehenden Kapitel ausgeführt, Variolavirus in der infantilen Maus zu züchten und bis jetzt 19 Passagen durchzuführen Eine Umwandlung des Variolavirus trat nicht auf Es behielt seine Virulenz und seine Eigenschaften bezüglich Wachstum am Hühnerei bei Die Übertragung auf die erwachsene Maus gelang uns nicht Unempfänglich war auch das Kaninchen bei kutaner Hautinfektion Lediglich auf der Kaninchenkornea haftet das Variolavirus vermehrt sich aber nicht sehr stark Es war auch möglich, in direkter Übertragung von Kornea zu Kornea 4 Passagen zu erzielen, dann ging die Infektion nicht mehr an Es gelang ferner, am Jungschwein das Virus zum Haften zu bringen Die Infektion konnte bis zur 2. Passage fortgeführt werden, dann riß sie ab In der 1. Passage hatte sich das Virus leicht vermehrt ohne Änderung seiner Eigenschaften Das erwachsene Schwein, ferner Ziege und Schaf waren nicht empfänglich Bei mehreren Versuchen mit bisher 5 Kälbern und Rindern entwickelten sich nur einmal schwache Knötchen auf den Impfschnitten Sie enthielten Variolavirus, eine echte Vermehrung wagen wir nicht zu behaupten Nach Überimpfung auf das Ei war keine Umwandlung in das Vakzinevirus festzustellen, die Effloreszenzen blieben variolotypisch

Parallel zu allen Versuchen liefen positive Kontrollen an Affen Hier entwickelte sich stets das typische Bild der Variola Bei den Tierversuchen kamen bisher 7 verschiedene Variola-major-Stämme aus Indien (8), Irak, Libanon, Heidelberg, Hamburg und Material von Affenvariola zur Anwendung

v Magnus und Mitarbeiter haben in jüngster Zeit über Versuche berichtet, die in diesem Zusammenhang mitteilenswert sind Sie isolierten bei einem spontanen Ausbruch von Affenvariola einen Erreger, den sie dann auch auf das Kaninchen übertragen konnten Sie vermuten eine Beziehung dieses Virus zum menschlichen Variolavirus Wir erwähnen diese Arbeiten nochmals im Abschnitt „Pocken der Tiere“

Es ist unmöglich aus der Fülle der früheren Angaben über die Züchtung und Umzüchtung des Variolavirus auf verschiedenen Tierarten und den so widersprechenden Ergebnissen ein klares Bild zu gewinnen Zur Kritik soll aber noch folgendes angefügt werden Alle Experimentatoren verfolgten das Ziel der Umwandlung in das Vakzinevirus Nur von diesem Gesichtspunkt aus legten sie die Versuche an Alle erfolgreichen Ergebnisse bezogen sich auf das Vakzinevirus keine Mitteilung berichtete über eine erfolgreiche Weiterzüchtung des Variolavirus Soweit in früheren Arbeiten die Versuche meist zusammen mit der Vakzinezüchtung unternommen wurden sind sie unbrauchbar da eine Verunreinigung mit Vakzinevirus möglich war Man

hat später diese Gefahr vermieden und auf Isolierung und Sterilität sehr geachtet. Eine Quelle der „Verunreinigung“ ist aber auch das Ausgangsmaterial, das von Anfang an heterogen sein kann. Seit Beginn der Vakzination war jede Variolaepidemie von einer „Vakzineepidemie“ begleitet, d. h. an Zeiten der Pocken wurden die Impfversäumnisse nachgeholt. Die Pockenspitäler lagen voll von Kranken, bei denen man in der Inkubationszeit noch die Vakzination versucht hatte. Die Bedeutung dieser Mischinfektionen für eine mögliche „Verunreinigung“ von Variolamaterial darf nicht unterschätzt werden. Wir konnten in einem Falle der Heidelberger Epidemie 1958 aus dem Rachenspülwasser eines vakzinierten Variolakranken sowohl das Variolavirus als auch das Vakzinevirus züchten. Nehmen wir an, daß nur sehr wenige Viruselementarkörperchen in einem Mischmaterial anwesend sind, so werden sich diese anfangs nur zögernd vermehren, nach 1 bis 2 Passagen durch ihre stärkere Virulenz für das Versuchstier hochkommen und damit eine Umwandlung des Variolavirus vortäuschen. Damit sollen die sorgfältigen Arbeiten namhafter Vakzineforscher in keiner Weise in Mißkredit gebracht werden, wir möchten aber auf diese bisher noch nie erwähnte Möglichkeit aufmerksam machen. Soweit unsere eigenen Versuche schon eine Stellungnahme erlauben, können wir sagen:

1. Es gelingt, das Variolavirus in embryonalen Organen (Hühnerembryo), ferner in der infantilen Maus zu züchten.
2. Von großen Versuchstieren ist nur der Affe voll empfänglich, bei den anderen Tieren geht die Infektion entweder nicht an, oder sie reißt nach einigen Passagen ab.
3. Bei allen erfolgreichen Züchtungsversuchen behält das Variolavirus während einer noch nicht übersehbaren Dauer seine Eigenschaften bei.

2. Vakzinevirus — Kuhpockenvirus

Es ist notwendig, in diesem Zusammenhang auch auf das Verhältnis Vakzinevirus — Kuhpockenvirus einzugehen. Die Kuhpockengnese unserer heutigen Vakzinestämme ist älter als die Variolagenese und wird gerade in neuerer Zeit mehr in den Vordergrund gestellt. Es steht fest, daß Jenner erstmals Kuhpockenvirus vom erkrankten Tier auf Menschen übertrug. Er hat auf Kuhpockenfälle zurückgegriffen wie sie damals zufällig im Lande herrschten. Der gebräuchliche Name Vakzinevirus für das Impfvirus deutet noch auf diesen Zusammenhang hin. Die Ansicht, daß Kuhpockenvirus durch jahrelange Passagen über Menschen und künstliche Übertragung unter Umgehung des natürlichen Infektionsmodus auf Impfkälber zum Vakzinevirus wurde, ist mehr als berechtigt. Diese Auffassung findet eine Stütze durch das

daß wir über den Ursprung der originären Kuhpocken wie über den anderer

Tierpockenviren nichts wissen Auffallend ist, daß die Tierpocken fa-
weg Haustiere oder andere Tiere aus der Umgebung des Menschen
Die Wahrscheinlichkeit, daß sie von den Menschenpocken abstan-
darum sehr groß Es gibt zu denken, daß z B Kuhpocken häufiger in
dern auftreten, die noch gelegentlich von Variola befallen werden.
England, Holland, Frankreich, Brasilien In jüngster Zeit berichtet M
über generalisierte Büffelpocken in West-Pakistan, die mit Ausbrü-
Variola vergesellschaftet waren

Wir glauben *zusammenfassend*, daß das jetzt in der ganzen V-
menschlichen Pockenschutzimpfung benutzte *Uakzinevirus* sich sow-
Varialavirus als auch vom originären Kuhpockenvirus ableitet U-
Mechanismus der Modifikationen wissen wir nicht Bescheid Es kann
einen besonders geeigneten Variolastamm gehandelt haben, der sich i-
der Generationen in Kuhpocken oder direkt in die Vakzine umw-
= kann aber auch das damalige Tiermaterial ein für diesen Umwa-
prozeß geeigneterer Wirt gewesen sein Auf jeden Fall sind wir he-
mehr in der Lage, die in der früheren Zeit so regelmäßig gelungene
tungsversuche mit dem gleichen Erfolg zu wiederholen

Das Melkerknotenvirus

Die Stellung des Melkerknotenvirus zur Pockengruppe ist noch u-
Nach den neuesten Erkenntnissen steht fest, daß der Melkerknote
läufiger Bezeichnung mit vakzinaler oder echter Kuhpockengenes-
klar von den „echten“ Melkerknoten abzugrenzen ist. Auch die
daß Melkerknoten sog „unechte“ Kuhpocken sind, bedingt durch ei-
abgeschwächtes Kuhpocken- oder Vakzinevirus, kann nach den Ve-
Bergers nicht mehr gehalten werden, da sich keinerlei immunologis-
einflussung ergab Den Ausdruck „unechte“ Kuhpocken prägte schon
der damit alle vom Rind auf den Menschen übergehenden, pockenäh-
Infektionen und Prozesse, die nicht gegen Pocken immunisierten, beze-

Die Melkerknoten sind eine selbständige Erkrankung, charakterisiert
das Erscheinen von Knoten an den exponierten Hautstellen von Pe-
die Kühe melken oder mit Kühen oder anderen Haustieren zu tun hab-
sich an diesen anstecken Zur Vakzineerkrankung bestehen Untersch-
klinischer und epidemiologischer Hinsicht Die Melkerknoten sind
kontagiös und sehr dermatotrop, die Veränderungen sind oberflächlich
weniger destruktiv

Das Melkerknotenvirus ist nicht übertragbar auf die üblichen Ve-
tiere und auf die Chorioallantoismembran des Bruteies Wheeler und C-
beobachteten auch nach mehreren Blindpassagen keinen zytopath-
Effekt in HeLa-Kulturen

Vasemann und Drubner sowie Marchionni und Navemann halten
Grund ihrer zahlreichen Untersuchungen für wahrscheinlich, daß der F-

des „echten“ Melkerknotens das Paravakzinevirus (v. *Pirquet, Lipschutz*) ist, *Nasemann* und *Bauer* reihen das Virus auf Grund ihrer morphologischen Untersuchungen in die Gruppe der Pockenviren ein.

Wheeler und *Cawley* bestätigen die bisher vorliegenden biologischen Befunde über das Melkerknotenvirus, sind aber der Ansicht, daß die Erkenntnisse über die Ätiologie der Erkrankung noch nicht befriedigend sind.

Die Möglichkeit, daß der Erreger der Melkerknoten mit einer anderen originären Pockenart (Schaf-, Ziegen-, Schweinepocken, Stomatitis papulosa des Rindes, Pustuladermatitis der Schafe und Ziegen) identisch ist, wurde bisher noch nicht ausgeschlossen und muß mit in den Kreis der Betrachtungen gezogen werden. Fast all diese originären Pockenarten, besonders die Stomatitis papulosa des Rindes und die Pustuladermatitis der Schafe und Ziegen, können beim Menschen „melkerknotenähnliche“ Hautprozesse hervorrufen. Dabei ist interessant, daß sich diese Erreger schlecht bis nicht in den üblichen kleinen Versuchstieren und im bebrüteten Hühnerrei züchten lassen, also Eigenschaften besitzen, die stets auch vom „Erreger“ des Melkerknotens beschrieben werden. Man muß daran denken, daß der Melkerknoten ätiologisch nicht einheitlich ist. Von Fall zu Fall kann ihm ein anderes dieser originären Tierviren zugeordnet sein.

ZWEIFTER THEIL

DIE POCKEN DES MENSCHEN

CRUEL AND UNPARTIAL SICKNESSE,
SWORD OF THAT ARCH-MONARKE DEATH,
THAT SUBDUES ALL STRENGTH BY WEAKNESSE,
WHOM ALL KINGS PAY TRIBUTE BREATH.

(THOMAS SPILLMAN 1602)

Aus der Geschichte der Seuche

Die Pocken sind eine uralte Krankheit. Ihre klare, klinische Symptomatik wie auch der mörderische Charakter der Seuche haben sich der Menschheit tief eingeprägt. Wo die Pocken aufgetreten sind, haben sie Spuren hinterlassen. Wir lesen darum in der alten Literatur sehr eingehende Beschreibungen und können das Auftreten der Seuche, ihr Kommen und Gehen ziemlich lückenlos rekonstruieren. Die Anfänge ihrer Geschichte sind jedoch in Dunkel gehüllt.

Eine Reise durch Nordindien führte den Verfasser vor einigen Jahren auch in das Hinterland von Assam. Eindrucksvoll war der Besuch eines indischen Dorfes am Ufer des Brahmaputra zur Zeit einer Pockenepidemie. Die Bevölkerung umlagerte in Scharen ein kleines Heiligtum, welches der Pockengöttin *Shilla* geweiht war. Ein Abbild ihres Wahrzeichens, die Figur des Esels, hatte man außen auf die Lehmmauer des kleinen Gebäudes gemalt. An verschiedenen Ecken des kleinen Dorfes befanden sich weitere Standbilder der Göttin. In der hereinbrechenden Dämmerung flammten überall die Lichter vor den Heiligtümern auf, Trommeln ertönten, Gebete wurden gemurmelt, die Priester nahmen die Opfergaben in Empfang, und es türmten sich Berge von Blumen und Früchten.

Überall in Indien stehen Heiligtümer der Pockengöttinnen. Diese werden auch unter den Namen *Mariatala*, *Patragali* oder *Takurani* verehrt. Wir finden sie bereits in den Sanskritschriften erwähnt, sie waren also schon um 1500 v. Chr. bekannt. Vielleicht dienten sie in jener Zeit auch als Gottheiten gegen andere Hautkrankheiten. Wir können die Geschichte der Pocken in Indien darum nicht mit Sicherheit bis in die vorchristliche Zeitperiode zurückverfolgen. Nur aus Indien ist uns ein noch heute lebendiger Kult von Pockengöttinnen bekannt, und wir sind wohl zu der ganz allgemeinen Annahme berechtigt, daß die Anfänge der Seuche hier sehr weit zurückreichen.

Auch in China sollen die Pocken schon vor unserer Zeitrechnung aufgetreten sein, ob aus Indien oder nach beiden Ländern aus einem zentralasiatischen Urherd eingeschleppt, wird nicht mehr zu klären sein. ¹⁾ *Einsiedel* zitiert eine Monographie von *Moore*, derzufolge die Krankheit 1122 v. Chr. nach China gekommen sein soll.

Über das Vorkommen der Pocken bei den Ägyptern, Griechen und Römern sind die Ansichten geteilt. Tatsache ist, daß eine befriedigende Darstellung der Krankheit aus diesen Kulturepochen der Menschheit fehlt. Wenn auch in den alten Schriften die verschiedenartigsten Hautkrankheiten in einen Topf geworfen wurden, so ist es doch unwahrscheinlich, daß ein so prägnantes klinisches Bild, wie es die Pocken aufweisen, der Aufmerksamkeit der Ärzte, Künstler und Schriftsteller entgangen wäre.

Eine sichere Nachricht über die Pocken haben wir erst von den aus Persien stammenden, alten arabischen Ärzten. Der bedeutendste, *Ibn Zakarja Razi*, lebte um 900 n. Chr. Ihm verdanken wir die erste, sehr eingehende Beschrei-

bung der Krankheitserscheinungen. Ohne Zweifel war Arabien in den ersten Jahrhunderten n. Chr. eine Quelle der Pocken. Von Indien erreichte der Handel über die Pässe des Hindukusch die berühmte alte Seidenstraße, welche Mittelasien mit China und Osteuropa verband. In Turkestan teilten sich diese Wege. Ein Teil der Handelskarawanen zog nach den Plätzen des Vorderen Orients. Die Handelsbeziehungen waren sehr rege, und es ist anzunehmen, daß auf diesen Wegen auch die Pocken nach Arabien kamen. Diese Erklärung klingt plausibler als die Annahme, der sogenannte Elefantenkrieger der Abessinier 572 n. Chr. habe den Arabern die Pocken beschert.

Die spätere Überflutung Europas mit den Pocken ist zweifellos von Arabien ausgegangen. Kriegszüge mögen dazu beigetragen haben. Da jegliche Literatur fehlt, haben wir keinen Anhalt, wann die Seuche zum ersten Male in Afrika aufgetreten ist. Auch hier haben die Missionierung durch den Islam, der Handelsverkehr von Arabien her und die Sklavenjagden der Mohammedaner das Ihre beigetragen. Im Jahre 711 brachten die Sarazenen die Pocken nach Spanien, von wo aus sich die Seuche über Westeuropa ausbreitete. Andere Eintrittspforten vermittelten wahrscheinlich auch die Kreuzzüge.

Schon vor den persischen Ärzten hat ein Bericht des Bischofs *Marius von Avenches* 570 n. Chr. das Auftreten der Krankheit in Südfrankreich erwähnt. Hier wird auch erstmals das Wort „Variola“ verwendet. Die weiteren Mitteilungen über das erste Vorkommen in den verschiedenen Ländern sind recht spärlich. Die vorhandenen Aufzeichnungen lassen aber erkennen, daß die Seuche in den folgenden Jahrhunderten stetig an Boden gewann, und ab dem 15. Jahrhundert waren die Pocken in allen Ländern Europas eine endemische Krankheit.

Wo die Pocken zum ersten Male auf eine Bevölkerungsgruppe trafen, waren die Folgen verheerend. Es ist erschütternd, in den Schriften der alten Ärzte über die angestauten Verwüstungen zu lesen: „Die tödendste Pest hat zu keiner Zeit größere Verheerungen angerichtet, als natürliche Pocken in Völkern gedungen, denen dies grausamere Übel bisher noch unbekannt war“, schreibt 1779 der neapolitanische Kinderarzt *Michael Sarcon*. Zahlenangaben aus dieser Zeit über den Umfang der Opfer fehlen. In Analogie zu den Todeszahlen bei ungeimpften Kindern dürfen wir annehmen, daß der erste Einbruch der Pocken in eine ungeschützte Bevölkerung diese um mehr als ein Drittel reduzierte. Wer mit dem Leben davorkam, war zwar mit Narben gezeichnet, hatte aber immerhin einen Schutz vor neuerlicher Erkrankung erworben. So konnte die Seuche erst wieder in Erscheinung treten, wenn genug „Pockenfähige“, d. h. Kinder, herangewachsen waren. Diese Tatsache beeinflusste den Charakter der Seuchenzüge ganz wesentlich. Auch die Dichte der Bevölkerung war ein entscheidender Faktor. So wurden die Pocken in den enger besiedelten Gegenden zu einer Kinderkrankheit, die in gewissen Zeitabständen die Bevölkerung heimsuchte. Diese Intervalle waren für jede Gegend typisch als Funktion der Zahl der Bewohner und der Verkehrslage. Blieben diese Faktoren immer dieselben, änderte sich auch die Perio-

duztät der Pocken nicht. So sehen wir in den Berichten z. B. aus Wien und aus anderen Städten ein sehr regelmäßiges Auftreten alle 4, 6 oder 7 Jahre. Aus der Geschichte wissen wir dann von Jahren der großen Pockennot, wo die Krankheit mit besonderer Heftigkeit tobte. In den Jahren dazwischen war sie nicht etwa ausgestorben, sie schwellte nur unbeachtet weiter, bis wieder ihre Zeit gekommen war.

Jede Bevölkerungsbewegung, verursacht durch Kreuzzüge, Hungersnot usw., veränderte das oben bezeichnete Seuchenbild entscheidend. In sehr dünn besiedelten Gegenden, wie z. B. auf Island, fehlten die Voraussetzungen für eine kurzfristige, regelmäßige Wiederkehr. Hier konnte es schon einmal 25 Jahre dauern, bis genug Pockenfähige nachgewachsen waren, und die Seuche wieder Boden fassen konnte. Dann verlor sie aber ihren Charakter als Kinderkrankheit und zeigte die hohe Infektiosität für alle Ungeschützten, die ihr an sich eigen ist.

Im Jahre 1517 wurden die Pocken durch ein spanisches Schiff nach San Domingo eingeschleppt, verheerten Kuba und Mexiko und kamen schließlich nach Nord- und Südamerika. Zur Verbreitung in Nordamerika haben besonders die Sklavenschiffe beigetragen, die ihre Menschenfracht aus Westafrika holten. Der letzte Erdteil, der die Seuche kennenlernte, war Australien. 1838 kamen die Pocken nach Sidney.

Der ständige Befall Europas mit der Krankheit veränderte den Seuchencharakter an den verschiedenen Orten. Hinzu kam, daß die im 18. Jahrhundert häufiger ausgeführte Variolation sich auswirkte. Modifizierte Pocken traten zu dieser Zeit auf, und der Engländer Thomas Sydenham beschrieb erstmals eine milde Form der Krankheit. Aus den zeitgenössischen Berichten kann man sich zwar ein Bild über den lokalen Charakter eines Ausbruchs verschaffen, doch fehlen jegliche Aufzeichnungen, die eine brauchbare Statistik erlauben würden. Wo aber der Versuch einer Zusammenstellung aus vorhandenen Sterberegistern gemacht wurde, zeigte sich doch die noch ungebrochene Kraft der Seuche. Nach einer Berechnung von Junker (zitiert bei von Einsiedel) starben 1796 in 10 preußischen Verwaltungsbezirken 75 424 Menschen, davon 12 405 an den Pocken. Kefkalt hat die Sterbefälle der Jahre 1767—1803 in Königsberg zusammengestellt. Auf 100 Todesfälle kamen 6,84 Pockentodesfälle, im Maximum 22,93, im Minimum 0,36.

Die jüngste Seuchengeschichte der Pocken wurde durch die von Edward Jenner 1796 eingeführte Vakzination entscheidend gestaltet. Morbidität und Mortalität sanken sofort ab, wo man das neue Verfahren in konsequenter Weise durchführte. Dieser bis dahin noch nie erlebte Einfluß auf die Seuche hatte eine rasche Verbreitung der Vakzination zur Folge, und in den ersten Jahrzehnten des 19. Jahrhunderts wurden große Landstriche Europas pockenfrei. In dieser Zeit erlebte man aber auch die ersten Fälle von „Varioloid“. Die variolöse Natur dieser Krankheit der Geimpften verkannte man anfangs, bis ihre Häufung den Zusammenhang offenbarte. Schlechter Impfstoff und

nachlassender Impfschutz verursachten später eine langsame Zunahme der schweren Krankheitsformen, wobei sich ein Hinüberwechseln in höhere Altersgruppen bemerkbar machte. Aus der Kinderinfektion der früheren Jahrhunderte war wieder eine Erwachsenenkrankheit geworden

Diese Entwicklung bahnte sich nach dem 3. Jahrzehnt des vorigen Jahrhunderts an und blieb dann in der Folgezeit ziemlich stabil. Die Pockentodeszahlen stiegen aber langsam an. So starben nach *Gins* z. B. in Berlin jährlich an Pocken

1850—1854	5 Personen
1855—1860	18 „
1860—1864	30 „
1865—1869	26 „

Die Aufstellung ist deshalb aufschlußreich, weil sie die Vorboten der kommenden Ereignisse erkennen läßt. 1870—1873 entwickelte sich eine Pandemie, welche dem Wüten während der vergangenen Jahrhunderte nicht nachstand. Über 100 000 Todesfälle zählte man in Deutschland. Dieser Rückschlag gab den letzten Anstoß zur Einführung der pflichtgemäßen Erst- und Wiederimpfung durch das Reichsimpfgesetz 1874, wodurch die Pocken bei uns praktisch zum Erlöschen kamen. Nach dem 1. Weltkrieg, verursacht durch Einschleppung aus dem Osten, zeigten sich Pockenfälle in Ostdeutschland. 1921 hatte die Schweiz vorzugsweise, in den Kantonen ohne Pflichtimpfung, eine Epidemie mit rund 5000 Erkrankten. Der 2. Weltkrieg verschonte die deutsche Zivilbevölkerung. Lediglich in Thrazien entwickelte sich 1943 im Gebiet von Demotika an der griechisch-türkischen Grenze ein größerer Seuchenherd. Es wurden 1219 Pockenfälle gezählt, 242 Menschen fielen der Seuche zum Opfer (*Schmitz*).

Die heutige Verbreitung der Pocken

Aus vielen Ländern sind die Pocken verschwunden und sogar den Ärzten nur mehr dem Namen nach bekannt. Trotzdem gibt es noch große Pockenzentren in der Welt. Den mit der Materie weniger Vertrauten überraschen die hohen Zahlen, die noch in den Zusammenstellungen der WHO aus den letzten Jahren ersichtlich sind. Die in Abb. 25 wiedergegebene Karte bewertet die Angaben der WHO aus den Jahren 1953—1957. Zur Kritik dieser Angaben sind einige Bemerkungen über das Urmaterial notwendig. Unterlagen der statistischen Auswertung sind die Wochen- und Monatsmeldungen der Gesundheitsbehörden der einzelnen Länder. Die Zuverlässigkeit dieser Berichte ist so unterschiedlich, daß jeder Auswertung nur ein sehr bedingter Ausagewert zukommt. In manchen Staaten erfaßt der gut organisierte Gesundheitsdienst jeden einzelnen Krankheits- und Todesfall, in anderen Ländern müssen sich die zentralen Behörden mit dem begnügen, was zufällig zu ihrer Kenntnis gelangt. Wo kein Meldewesen existiert, sind auch statistische Erhebungen über Krankheiten nicht möglich. Vielfach repräsentieren die der WHO mitgeteilten Zahlen nur die Krankheitsfälle, welche in den Isolier-

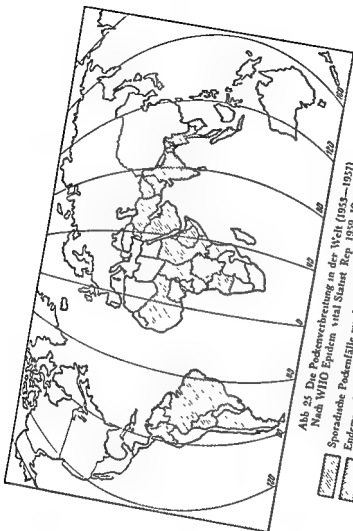


Abb 25 Die Pockenverbreitung in der Welt (1953—1957)
 Nach WHO Epidem vital Statist Rep 1959, 12, 1—24
 Sporadische Pockenfälle werden jedes Jahr gemeldet
 Endemiegebiete (Kolumbien, Ecuador, Belgisch-Kongo, Nigeria, Indische
 Union, Pakistan)

abteilungen der Hospitäler Aufnahme finden. So stellen alle errechneten Übersichten letzten Endes nur eine grobe Schätzung dar. Sie sind aber brauchbar, wenn wir sie als *Minimalzahlen* auffassen, und man kann sogar Jahre miteinander vergleichen, wenn wir Grund haben, anzunehmen, sich der Erhebungsfehler in einem Lande nicht geändert hat.

Die früheren Pockenkarten der WHO lassen noch die Auswirkungen letzten Krieges erkennen. Die neueren Übersichten weisen die erhebliche Besserung der Pockenlage in verschiedenen Ländern aus. Diese wird im wesentlichen vom Verhältnis der durch Impfung oder frühere Erkrankung geschützten Personen zu den Ungeschützten beeinflusst, ferner, wie schon erwähnt, von der Dichte und der Fluktuation der Bevölkerung mitbestimmt. Mit der Rückkehr zu geordneten Verhältnissen war es möglich, die Maßnahmen der Pockenabwehr zu verbessern, und so zeigen die in folgenden Tabellen aufgeführten Berichte aus den letzten Jahren eine weitere Einengung der Seuche, sogar ein Freiwerden einzelner Gebiete. Um so deutlicher heben sich aber die großen Pockenzentren der Welt ab, wo die Kräfte des einzelnen Landes offenbar nicht ausreichen, eine grundsätzliche Änderung der Pockenlage beizuführen.

In der Tabelle der Zahlen aus Europa (7) erscheint nur das Jahr 1956 vollständig pockenfrei. Es handelte sich durchwegs um eingeschleppte Fälle, und die jeweiligen Zahlen lassen erkennen, welchen Umfang ein Pockenbruch dann in den einzelnen Ländern annehmen kann.

Es ist kein Zufall, daß Länder mit schwachem Impfschutz, wie England, die Niederlande und Frankreich, stärker betroffen sind. Auf die Ursachen der schlechteren Durchimpfung soll im Rahmen dieser Ausführungen nicht näher eingegangen werden. Es spielen eine Reihe von Faktoren eine Rolle: die Einführung der Gewissensklausel oder die laxere Handhabung des Impfprogramms. Für die Ausdehnung eines Pockenausbruches ist auch der Gesundheitsdienst verantwortlich, der verständlicherweise dort langsamer funktioniert, wo schon lange keine Pocken mehr vorgekommen sind.

In der Statistik der Bundesrepublik erscheint 1959 um die Jahreswende bereits die Heidelberger Epidemie mit einem Anteil von 11 Erkrankten. Der Vorkommnis, wie auch die Zahlen einiger anderer europäischer Epidemien, werden noch gesondert erörtert (s. S. 198).

Zu den Meldungen aus europäischen Ländern ist noch zu bemerken, daß sich einige Male um Auftreten von *Variola minor* gehandelt hat, was die geringen Todeszahlen ausweisen.

Die Einschleppung nach Europa geschah früher auf dem Seewege. Der „erste Lufttransport“ der *Variola* aus Indien erfolgte 1916 und die Quelle eines Ausbruches in Arras (Frankreich) 1934 wurden die Epidemien in Vannes (Frankreich), 1937 ein Fall in Hamburg, 1953 die Ausbreitung in Heidelberg und 1959 ein Fall in Berlin durch Übertragung auf dem Luftwege verursacht.

Tabelle 7:
Die Pockenverbreitung in Europa während der Jahre 1950—1958
() = Sterbefälle

Zusammengestellt nach WHO Epidem. vital Statist. Rep. 1959, 12, 1.

Land	1950	1951	1952	1953	1954	1955	1956	1957
Bundesrepublik Deutschland	—	—	—	—	—	—	—	1 (—)
Belgien	2 (2)	—	—	—	—	3 (—)	—	—
Dänemark	2 (2)	3 (—)	1 (—)	1 (—)	2 (—)	—	—	—
Frankreich	—	—	75 (5)	—	15 (—)	87 (18)	—	—
Griechenland	13 (3)	—	—	—	—	4 (4)	—	1 (—)
Irland	—	—	—	—	—	—	—	—
Italien	1 (—)	—	—	—	—	—	—	—
Luxemburg	—	—	—	—	—	—	—	—
Norwegen	1 (1)	—	—	—	—	—	4 (—)	—
Niederlande	—	53 (2)	—	—	—	—	—	—
Portugal	65 (2)	78 (3)	36 (1)	9 (1)	40 (—)	—	—	—
England und Wales	8 (—)	27 (10)	135 (1)	30 (9)	—	—	—	—
Schottland	19 (6)	—	—	—	—	—	2 (—)	5 (—)
Schweden	1 (1)	—	—	—	—	—	—	—
Schweiz	—	—	—	—	—	—	—	—

Die Vereinigten Staaten von Amerika (Tabelle 8) sind seit 1954 erstmals pockenfrei. Auch Alaska und Kanada melden kein Vorkommen. Mexiko war jahrelang ein endemischer Pockenherd, fehlt aber jetzt in den Berichten der WHO. Britisch Honduras, Guatemala, Salvador, Nicaragua, Costa Rica, Panama, Kuba, Haiti, Dominikanische Republik und Jamaika sind angeblich frei von Pocken.

Tabelle 8:

Die Pockenmeldungen der amerikanischen Staaten von 1953—1957

() = Todeszahlen

Zusammengestellt nach WHO Epidem. vital Statist Rep. 1039, 12, 1—21

Land	1953	1954	1955	1956	1957
USA	4	—	—	—	—
Argentinien	306 (—)	251 (31)	55 (3)	86 (5)	335 (1)
Brasilien	923 (9)	1035 (24)	2580 (45)	2385 (44)	1014 (28)
Paraguay	770 (—)	207 (—)	57 (1)	132 (1)	103 (1)
Uruguay	7 (—)	1 (—)	43 (1)	42 (—)	2 (—)
Chile	9 (2)	7 (4)	—	—	—
Peru	172 (—)	115 (1)	—	—	—
Bolivien	429 (201)	624 (1)	372 (1)	491 (1)	1310 (1)
Kolumbien	5526 (404)	7203 (282)	3404 (206)	2572 (157)	2103 (226)
Ecuador	708 (1)	2516 (267)	1831 (219)	669 (1)	913 (1)
Venezuela	72 (1)	18 (1)	2 (1)	4 (—)	—

Die großen Alastrim-Epidemien, die zu Beginn unseres Jahrhunderts Südamerika heimsuchten, wurden abgelöst durch örtlich begrenzte Seuchenzüge, die sich nun mit geringen Schwankungen alljährlich in einigen Ländern re-

..... Ecuador
..... len
..... der

beteiligung von Variola minor (Alastrim) gehandelt hat

Dauerherde in Afrika sind Belgisch-Kongo und Nigerten, deren Befallszahlen nur geringe Schwankungen zeigen Sowohl aus den Krankheitsangaben wie aus den Todeszahlen ist ersichtlich, daß beide Krankheitsformen Variola major und Variola minor, heimisch sind (Tabelle 9)

Pockenverbreitung in einigen Ländern Afrikas (ohne Sterbezahlen)
 zusammengestellt nach WHO Epidem. vital Statist. Rep. 1959, 12, 1—24

Land	1953	1954	1955	1956	1957
Kongo	274	479	518	970	240
Nigeria	4427	4742	5703	7693	1792
Sudan	3254	8372	5829	4614	9733
Tanganyika	3030	4200	1427	438	253
Französisch-Westafrika	1200	928	542	603	856
	4380	3889	3983	4935	12973

Die Länder des Vorderen Orients galten lange als pockenfrei. Umschriebene Epidemien im Irak und Libanon 1957 erinnerten aber an die Existenz der Pocken. Trotz des Verkehrs zur Zeit der Pilgerzüge meldet Saudi-Arabien verhältnismäßig wenig Fälle. Auch die anderen Länder Vorderasiens fallen noch nicht durch große Zahlen auf (Tabelle 10)

Pockenkrankheiten in Mittel- und Südostasien und im Fernen Osten (ohne Sterbezahlen)
 Ausgenommen Pakistan und Indische Union. Zusammengestellt nach WHO Epidem. vital Statist. Rep. 1959, 12, 1—24

Land	1953	1954	1955	1956	1957
Ägypten	3	7	—	—	1
Saudi Arabien	162	5	—	—	63
Irak	251	27	72	2173	1924
Iran	149	90	542	1616	1098
Afghanistan	1813	1725	1345	1002	239
Ceylon	2	1	—	—	19
Burma	164	218	1675	4223	2739
Thailand	44	20	117	4	1
Sri Lanka	5	—	—	—	—
Laos	15	—	—	—	—
Kambodscha	1788	435	—	—	—
Vietnam	1582	3389	495	—	—
Indonesien	2384	1878	923	523	111
Formosa	14	9	1377	256	83
Japan	6	2	—	2917	1520
Korea	3749	781	1	—	—
			2	—	—
			8	—	—
			7	—	—

Frei von Pocken sind im Fernen Osten: *Japan, Hongkong, Malaya, Nordborneo, Philippinen, Timor, Niederländisch-Neuguinea*, die Inselgruppen in *Ozeanien*, die *Neuen Hebriden*, die *Gilbert- und Ellice-Inseln*, die *Osterinsel*, ferner *Australien, Neuseeland* und *Hawaii*.

Bis vor einigen Jahren waren in *Asien*, außer Indien und Pakistan, noch eine Reihe von Ländern erheblich verseucht. Die Verhältnisse haben sich in der Zwischenzeit gebessert. Die enge Verbindung zu den endemischen Pockenherden bietet aber immer wieder die Möglichkeit zu lokalen Ausbrüchen. Noch immer ziehen die Nomaden aus den Niederungen Indiens alljährlich in den Hindukusch und bringen auch die Pocken mit in die Hochtäler Afghanistans. Viele Tausende von Pilgern suchen die großen Wallfahrtsstätten auf, die Mohammedaner in Arabien, im Iran und Irak, die Hindus und Buddhisten in Indien und Burma. So flackern in diesen Teilen Asiens stets von neuem Pockenepidemien auf.

Ein eigener Seuchenherd bestand seit jeher in *Korrea*. Die jüngsten Berichte zeigen, daß man dort einen sehr erfolgreichen Feldzug gegen die Pocken durchführt und die Übertragungen bis auf wenige Fälle im Jahre reduzieren konnte.

Über große Gebiete Asiens besitzen wir keine Nachrichten. Weder Peking noch Moskau geben Unterlagen bekannt.

Die großen Pockenzentren Asiens liegen in Indien und Pakistan. Folgend sind die Seuchenberichte Pakistans aus den letzten Jahren zusammengestellt (Nach WHO Epidem. vital Statist. Rep. 1959, 12, 1-24)

1950	1951	1952	1953	1954	1955	1956	1957
22478	43620	14589	5065	2569	3261	5323	23770

Es fallen zwei Pockenjahre auf, nämlich 1951 und 1957. Die meistbetroffenen Gebiete sind hier die Staaten Bahawalpur, Punjab und Ostbengalen. Sie gehören in geomedizinischer Hinsicht zum Raum der Indischen Union und es ist daher zweckmäßiger, sie in die Betrachtung dieses Landes einzubeziehen.

Die Indische Union ist der größte Staat des Subkontinents und zählt zu den volkreichsten Gebieten der Erde. Die Dichte seiner Bevölkerung steigt in einigen Landschaften auf über 1000/qkm an. Das riesige Gebiet gliedert sich vom Himalaja bis zur Südspitze in die verschiedensten Klimazonen. Die Union ist politisch in eine Reihe mehr oder weniger selbständiger Staaten aufgeteilt, die auch ihre eigenen Gesundheitsdienste haben. Das Land besitzt seit jeher einen gut funktionierenden Behördenapparat. Was aber an

Schwierigkeiten, in einem Lande mit einer Vielzahl verschiedenster Sprachen und Religionen ein geordnetes Meldewesen aufzubauen. Die in den nächsten

Tabellen wiedergegebenen Zahlen enthalten darum meist nur die Fälle, welche hospitalisiert wurden. Nach Schätzung eines Referenten des Gesundheitsministeriums in Delhi sind die tatsächlichen Zahlen zehnmal höher anzusetzen.

Wie aus der Jahresaufstellung ersichtlich, ging der Umfang der Pockenepidemien seit 1950 zurück, um in den letzten Jahren wieder anzusteigen (Nach WHO Epidem. vital Statist. Rep. 1959, 12, 1-24)

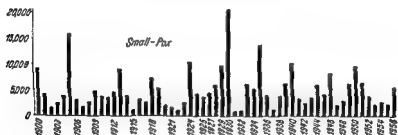
1950	1951	1952	1953	1954	9155	1956	1957
157332	251318	73295	30837	46828	41934	45166	78806

Die für die Seuchenkurve der *Varicella* typische Wellenbewegung kommt besser zum Ausdruck, wenn wir uns auf die Betrachtung kleinerer Räume beschränken. Bei der Größe des Landes verwischen sich die Einzelheiten. So können sporadische Epidemien in Landesteilen, die sehr entfernt voneinander liegen, für das Gesamtgebiet einen hohen Jahreswert ergeben, welcher dann ein falsches Bild vermittelt. Sehr anschaulich illustriert das An- und Abschwelen der Seuche ein Kurvenbild aus dem Staate Bombay. Alle 5-6 Jahre steigt der Seuchengipfel an, kein Jahr ist aber ganz pockenfrei (Tabelle 11).

Tabelle 11

Jährliche Pockentodeszahlen im Staate Bombay

Nach einer Zusammenstellung des Public Health Department Bombay von 1956



In der Tabelle 12 erscheinen die letzten Jahresmeldungen einiger Teilstaaten gesondert Westbengalen mit Kalkutta sowie die benachbarten Staaten Orissa und Bihar treten als einheitliches Seuchengebiet klar hervor und zeigen sehr deutlich die großen Pockenjahre. In den dazwischenliegenden Zeiten sind die Zahlen sehr niedrig, ganz frei sind diese Gebiete aber nie. Unabhängig davon verläuft die Seuchenkurve in den Südstaaten und an der Westküste, obwohl auch hier schwach und stärker befallene Jahre zu erkennen sind. Eine zuverlässigere Auskunft über den unterschiedlichen Befall der indischen Teilstaaten geben die auf die Einwohnerzahlen bezogenen Sterblichkeitsziffern. Die Übersicht auf der Karte Abb. 26 gründet sich allerdings auf die Erhebungen des längst überholten Census von 1951. Sie ver-

mittelt aber einen noch brauchbaren Überblick und zeigt, daß fast in jedem Land dieses Subkontinents Pocken vorkommen. Das eigentliche Zentrum liegt aber am Mündungsgebiet des Ganges und Brahmaputra

Tabelle 12-

Pocken-Todeszahlen aus einigen Ländern Pakistans und der Indischen Union.
Zusammengestellt nach WHO Epidem. vital Statist. Rep. 1959, 12, 1-24 und für
das Jahr 1957* nach den Wochenmeldungen der WHO

* - vorläufige Zahlen

Land	1953	1954	1955	1956	1957
Pakistan					
Karachi Area	39	42	4	10	177
West-Pakistan	2817	645	377	19	33
Ost-Pakistan	788	188	979	2101	10992
Indische Union					
Bihar	2178	2719	3922	851	582
West-Bengalen	513	830	502	1183	3800
Orissa	1781	879	389	102	1477
Uttar Pradesh	13623	16405	15262	5742	1039
Madras	2733	1711	862	1129	4063
Bombay	2112	3048	2419	1036	1662

Eine Monatskurve des Pockenvorkommens in Gesamtindien läuft gleichsam den Jahreszeiten parallel (Abb 27). Während der Trockenzeit steigt sie an, erreicht einen Gipfel im April/Mai und fällt dann mit den einsetzenden Monsunregen stark ab, um erst im Dezember wieder nach oben zu klettern. Vollständig pockenfrei ist kein Monat. Es wäre nicht richtig, diese jahreszeitlichen Kurvenbewegungen Einflüssen klimatischer oder atmosphärischer Art, der Abwehrlage des Organismus oder der Aktivität des Erregers zuzuschreiben. Diese Faktoren mögen eine Rolle spielen, die Hauptursache der Schwankungen im Seuchenbild ist aber die Fluktuation der Bevölkerung. Es sind vor allen Dingen die großen religiösen Feste, die einen Pilgerstrom nach den heiligen Plätzen am Ganges im Norden oder nach den Tempelstätten im Süden des Landes lenken. Der jährliche Monsunregen wirkt sich aber in Indien sehr einschneidend auf die Reisemöglichkeiten aus, und die Wanderbewegung der Bevölkerung kommt praktisch zum Stillstand.

Die Pockenzahlen für Pakistan und für die Indische Union bringen uns erneut zum Bewußtsein, daß wir von einer Lösung des Pockenproblems in der Welt noch weit entfernt sind. Man hat durch eine Fülle von Impfvorschriften zwar einen Schutzwall um die Pockenherde der Erde errichtet, für die Bekämpfung der Seuche in ihren Heimatgebieten aber nicht sehr viel getan.

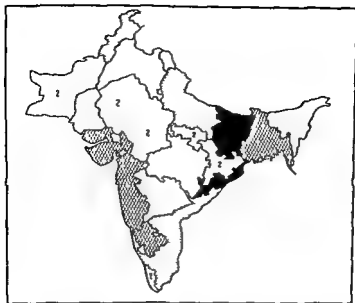


Abb 26 Indien und Pakistan Verbreitung der Pocken in den Jahren 1932 bis 1946
Mittlerer Wert der Todesfälle (Endemicity Death Rates), bezogen auf 10000 Einwohner
Aus WHO Epidem vital Statist Rep 1953, 6, Nr 9

☐ unter 3,0 ☐ 3,0—9,9 ☐ 10,0—14,9 ☐ 15,0 und mehr ☐ f Zahlen nicht erhältlich

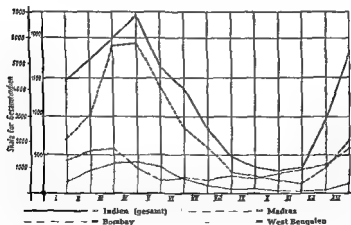


Abb 27 Die offiziellen Pockenzahlen des Jahres 1954 für Gesamt-Indien, Bombay, Madras und West-Bengalen

Erstmals hat die 11. Tagung der WHO in Minneapolis 1958 sich mit dem Problem einer aktiveren Bekämpfung der Pocken befaßt. Durch die Herstellung tropenfester Trockenimpfstoffe und die Durchführung einer umfangreichen Impfkampagne in den Endemiezentren hofft man, in Kürze die Ausrottung der Pocken zu erreichen. Theoretisch ist es nicht schwierig, ein Programm aufzustellen, das die Millionen Ungeimpfter auf dem indischen Kontinent erfaßt. Die praktische Durchführung erfordert jedoch einen ungeheuren Aufwand an finanziellen Mitteln und Personal. (Siehe unter „Möglichkeiten der Abwehr“)

Es ist fraglich, ob es je gelingt, die Pocken in den endemischen Gebieten ganz auszurotten. Wer die Verhältnisse kennt, wird den offiziellen Optimismus diesbezüglicher Berichte nicht ganz teilen. Der Erfolg einer lückenlosen Durchimpfung der Millionen in Afrika und Indien rechtfertigt zwar jede Bemühung in dieser Richtung.

inapparenter Infektionen bei Affen (siehe Abschnitt „Tierpocken“) macht eine „Irradikation“ der Pocken in diesen Ländern zu einer etwas problematischen Angelegenheit.

Zur Pathogenese der Variola

Zum Verständnis der Klinik der Variola ist es notwendig, nochmals auf die Pathogenese einzugehen. Auf die Ausführungen im virologischen Abschnitt wird verwiesen. Die Übertragung erfolgt von Mensch zu Mensch durch Tröpfcheninfektion mit der Atemluft. Bei jedem Hustenstoß des Kranken kann der Erreger massenhaft ausgeschleudert und von Personen der Umgebung eingeatmet werden. Das ist der wichtigste Infektionsmodus. Die große Tenazität des Variolavirus im trockenen Zustand ermöglicht aber auch seine Inhalation durch Staub. Auf Wäsche und Kleidungsstücken angetrockneter Pusteleiter behält monate- und jahrelang seine Infektiosität. So wird auch immer wieder von Übertragungen durch beschmutzte Wäsche berichtet.

Die Möglichkeit einer Übertragung durch Fliegen wurde früher öfters in Erwägung gezogen und durch den Virusnachweis gestützt. Wer die Schwärme von Fliegen gesehen hat, welche bei unhygienischen Verhältnissen auf den Geschwüren der Kranken sitzen, dem drängt sich diese Übertragungsmöglichkeit auf. Sie kann aber vernachlässigt werden, denn neben der Tröpfchenübertragung erfolgt die Hauptverbreitung durch die Aufwirbelung von virushaltigem Staub und seine Aufnahme durch die Atemwege.

Andere Wege der Infektion, z. B. durch Schrunden und kleine Verletzungen der Haut, sind theoretisch denkbar, spielen praktisch aber keine Rolle. Auch würde sich hier nicht eine Variola, sondern das klinische Bild der Variolation entwickeln.

Zu diskutieren ist ferner die Möglichkeit einer Aufnahme des Erregers durch den Verdauungstraktus. Ohne Zweifel kann auf diese Weise eine In-

fektion stattfinden. Man hat in Bengalen die Pockeninkokulation durch Verschlucken von Variolakrusten vorgenommen. *Jochmann* zitiert eine Beobachtung von *Emmer* über generalisierte Vakzine durch Verschlucken von Impfstoff. Über erfolgreiche Fütterungsversuche beim Affen berichtet *Paschen*, der experimentell auch beim Kaninchen durch Vakzinefütterung Pusteln auf der rasierten Haut erzeugen konnte. Auf Grund dieser Beobachtungen zieht *Paschen* eine Parallele zur Variola. Der durch Tröpfcheninfektion aufgenommene Erreger könne mit dem Speichel in den Magen-Darm-Kanal gelangen, in den abhängigen Lymphbahnen sich vermehren und über den Ductus thoracicus die Blutbahn erreichen. Durch diesen Infektionsmodus würde auch die gegenüber der Inkokulation in der Haut verlängerte Inkubationszeit der Variola vera zu erklären sein.

Da pathologisch-anatomische Befunde über diese erste Phase der Infektion fehlen, sind alle Erörterungen zum Modus der Ergeraufnahme nur Hypothese. Es ist denkbar, daß der in Krusten eingeschlossene Erreger die Magensaftbarriere ungeschädigt passiert und so gelegentlich zum Ausbruch der Krankheit führt. Der übliche Infektionsweg ist das sicher nicht, und so hat man heute keinen Zweifel über die Bedeutung der Lunge als Aufnahmeorgan. Nur bei zwei besonderen Formen der Infektion scheidet der Respirationstrakt mit Sicherheit als Eintrittspforte aus: das ist bei der Variolation und bei der transplazentar erworbenen Variola. Beide Formen werden noch gesondert besprochen.

Wir kennen die Bedeutung der Atmungswege für die Aufnahme des Erregers, doch ist keineswegs geklärt, auf welche Weise er die Schleimhaut durchdringt. Vermehrt sich das Virus an der Eintrittspforte, muß auch ein Zellerfall die Folge sein. Diese zuerst von *Pfeiffer* als Protopustel bezeichnete primäre Läsion wurde aber nie nachgewiesen. Aus dieser Zeit stammen die sehr eingehenden Untersuchungen an Pockenleichen von *Councilman* und Mitarbeitern. In ihren Befunden, wie auch in den Mitteilungen späterer Autoren, vermissen wir jeden Hinweis auf solche initiale Veränderungen an den Schleimhäuten.

Der Wert negativer Befunde mag gering sein, vor allem, wenn man unterstellt, daß die Aufmerksamkeit des Untersuchers nicht darauf gelenkt war. Es müßte aber ein derartiges Initialgeschwür ständig Virus an die Umgebung abgeben. Dem widerspricht die Tatsache, daß der Patient während der Inkubationszeit nicht ansteckend ist. Mitteilungen über scheinbare Ausnahmen muß man mit Vorsicht bewerten. So berichtet *Huguenin* (zitiert bei *Friedemann*) über einen fraglichen Fall. Nach *Paschen* hat eine Bluttransfusion wie auch eine Hauttransplantation während der Inkubationszeit die Infektion verursacht. Alle anderen Autoren berichten übereinstimmend, daß Übertragungen während der Inkubationszeit nicht vorkommen. *Friedemann* konnte während einer Berliner Epidemie mehrere Hundert Kontaktpersonen in gemeinschaftlichen Salen mit anderen Kranken unterbringen und erst während der kritischen Zeit, in der mit dem Ausbruch der Krankheit zu rechnen war,

dann die Ansteckungsverdächtigen isolieren. Er sah keinen einzigen Fall von Pockenübertragung. Auch *Dixon* hatte keine Bedenken, während der Pockenepidemie in Tripolitani Kontaktpersonen zwischen dem 3. und 9. Tage nach der Exposition ihren Geschäften nachgehen zu lassen, ohne daß sich daraus ein Sekundärfall entwickelt hätte. Diese Beobachtungen beweisen, daß die in Frage kommenden Schleimhäute das eindringende Virus zwar aufnehmen, vielleicht auch dessen Vermehrung ermöglichen, aber in der Regel nicht weiter an die Umgebung und an die Atemluft abgeben.

Wir wissen nicht, ob bei diesem Prozeß des Eindringens die oberen oder die tieferen Atemwege betroffen sind. Die Wahrscheinlichkeit spricht dafür, daß die Alveolen in der Lunge als Aufnahmegewebe dienen. Zur Erklärung der weiteren Viruswanderung zieht man *Fenners* Befunde an Mäusepocken heran. Der Autor infizierte Mäusestämme intradermal und kontrollierte laufend den Virusgehalt der verschiedenen Organe der im Abstand von einem Tag jeweils getöteten Tiere. Er stellte fest, daß das injizierte Ektromelievirus in wenigen Stunden die lokalen Lymphdrüsen erreicht, sich dort vermehrt, in einer ersten Virämie in das retikuloendotheliale System einbricht und dann nach massiver Vermehrung in einer zweiten Virämie die Krankheitserscheinungen verursacht.

Nun ist der Weg über das Hautorgan ein anderer pathogenetischer Vorgang. Wir wissen das aus der Klinik der Variolation und der Vakzination. Es kommt zum Ausdruck in der kürzeren Inkubationszeit, die bei Ektromelie nur 7–8 Tage beträgt. Auch bei der Vakzineinfektion des Kaninchens wird das Virus in die Haut eingebracht. Diese Verschiedenartigkeit des Infektionsmodus muß einschränkend erwähnt werden. Die zeitliche Aufeinanderfolge im Befall der verschiedenen Organsysteme ist beim Tier jedenfalls eine andere.

Um die natürliche Infektion des Menschen tierexperimentell nachzuahmen, hat *Reinhart* Meerschweinchen mit Vakzine-Aerosol beatmet. Nach vorheriger Chlorgasreizung der Lunge stellte er fest, daß die so behandelte Tiergruppe durch die eingeatmete Vakzine immunisiert wurde. Er bewies das durch den negativen *Paulschen* Versuch. Ohne Chlorgasreizung waren die Erfolge uneinheitlich. In einem zweiten Versuch konnte er nach der Vernebelung des Vakzinevirus während der ersten 24 Stunden sowohl auf der Schleimhaut des Nasenrachenraumes und der Trachea als auch der Lunge nachweisen. Später gelang der Nachweis nur mehr an den Alveolarepithelien.

Eine Virusvermehrung hat der Verfasser bei seinen Vakzineversuchen nicht bewiesen. Sein Vergleich mit der Variola des Menschen ist darum nicht ganz stichhaltig. Immerhin spricht manches dafür, daß die Lunge an der Multiplikation des Erregers nicht ganz unbeteiligt ist. In diese Richtung weisen unter anderem auch die Befunde bei Variola sine exanthemate.

Wahrscheinlich ist die initiale Schädigung der Zellen des Lungengewebes nur passager, und das Virus gelangt sehr rasch in die lokalen Lymphdrüsen, um sich hier zu vermehren. In Analogie zu den Beobachtungen von *Fenner* bei

den Mäusepocken und von Mayr und Wittmann bei den Hühnerpocken dürfen wir annehmen, daß das Variolavirus nach 1–2 Tagen in einer ersten Virämie im retikuloendothelialen System erscheint (Abb 28). Hier wird es von Phagozyten in der Leber, in der Milz, im Knochenmark und wahrscheinlich auch von Zellen der Lungenkapillaren aufgenommen. Während der folgenden Inkubationszeit setzt dann die weitere massive Vermehrung des Virus ein, der schließlich kurz vor oder zu Beginn der Krankheitserscheinungen die zweite intensivere Virämie folgt. Während die erste virämische Phase zu Beginn der Inkubation rein hypothetisch ist und beim Menschen nie bewiesen wurde, weiß man über diese zweite Virämie einigermaßen Bescheid. Nach den Mitteilungen von Downie und Mitarbeitern sowie von MacCallum und Mitarbeitern fand sich der Erreger bei tödlich verlaufenen Fällen fast regelmäßig im Blut (Tabelle 13). Unsere eigenen Kontrollen (Tabelle 14) umfassen 39 Patientenserum, von denen 18 positiv waren. Von 13 Fällen mit primär hämorrhagischer Variola gelang der Nachweis 12mal. Die massive, bis zum Tode anhaltende Virämie bei dieser Krankheitsform ist aus der Tabelle ersichtlich. Die Virusmenge erreichte 1000 infektiöse Einheiten (Ei-ID₅₀) pro 0,1 ccm, während wir bei den leichteren Krankheitsverläufen nie mehr als 10 pro 0,1 ccm finden konnten.

Tabelle 13
Virusnachweis im Blut bei 22 Variolapatienten
(nach Downie)

● = tödlicher Verlauf
○ = Ausgang in Heilung

Krankheitstag	Positiv	Negativ
1	○	○ ○
2	● ●	○ ○
3	● ● ●	● ○ ○ ○
4	●	○ ●
5	●	●
6		○
7		○ ○

Über die Dauer der Virämie können wir nur Vermutungen äußern. Downie nimmt bei den nicht tödlichen Fällen einen sehr begrenzten Zeitraum von einigen Stunden bis zu 2 Tagen an. Unsere Tabelle (14) zeigt positive Seren bis zum III. Krankheitstag, bei einem Fall von Variolois noch am 10. Tag und bei einem Fall von Variola pustulosa haemorrhagica sogar noch am 13. Tag. Die jüngst veröffentlichten Resultate von Alvisatos und Mitarbeitern, denen der Nachweis noch 38 Tage nach Krankheitsbeginn gelungen ist, widersprechen allen bisherigen Daten und können nicht verallgemeinert werden. Wir möchten aber annehmen, daß die Virämie, wenn auch in abnehmender Stärke, doch etwas länger dauert, als man auf Grund der bisherigen Befunde glaubte vertreten zu können. Die Zahl der diesbezüglichen Untersuchungen

Tabelle 14:

Virusnachweis im Blut von 39 eigenen Patienten mit Variola major

Virusgehalt in 0,1 ccm: + = bis 10 infektiöse Einheiten (Ei-ID 50)
 ++ = 10—100 " " "
 +++ = 100—1000 " " "

Diagnose	Zahl der Pat.	Krankheitstag													
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.
Variola discreta	5				0 0 0	0			0						
Variola confluens	12		+		+	0 0 0	+	0 0					0		
Sekundär hämorrh. Variola	2													+	-
Primär hämorrh. Variola	13		+	++ +++	+++ + ++ +++ 0	++ ++	++ ++				+				
Variolois	7				+	0	0		0 0		+	0			

ist noch zu gering. Auch liegt es an der Methodik, wenn kleine Virusmengen sich dem Nachweis entziehen

Der Zeitpunkt, an dem das Variolavirus in größerer Menge in der Blutbahn erscheint, mag mit den ersten Krankheitszeichen zusammenfallen. Ein wesentlich früheres Auftreten im Sinne einer 1. Virämie ist möglich, dabei dürfte aber relativ wenig Virus im Blute kreisen. Die Angaben von Kolle und Morawitz (zitiert in Jodmann-Hegler), daß das Virus während der ganzen Inkubationszeit im Blute kreise, entsprechen weder der klinischen Erfahrung noch den bisherigen virologischen Erkenntnissen.

Im Initialstadium erfolgt die erste sichtbare Auseinandersetzung zwischen Erreger und Organismus. Wie bei vielen anderen zyklischen Infektionen verläuft sie stürmisch. Es wäre naheliegend, die Schwere der Erscheinungen in dieser Phase mit der Intensität der Erregerausschüttung in Beziehung zu setzen. Sicher ist auch die individuelle Reaktion auf den antigenen Reiz sehr unterschiedlich. So finden wir ein schweres Initialstadium auch bei leichten Erkrankungen, wo nur eine mäßige Aussaat die Haut befällt und nur sehr spärliche Pusteln auftreten. Wie noch später ausgeführt wird, ist das Initialstadium meist durch eine mehr oder weniger heftige Fieberperiode und durch entsprechende allgemeine Erscheinungen gekennzeichnet.

Über den weiteren Fortgang der Infektion wurde eine Fülle von Theorien entwickelt. Soweit sie sich auf Beobachtungen bei der Vakzination stützen, muß man sich wieder die Verschiedenartigkeit der pathogenetischen Vorgänge vor Augen halten. Mit der Generalisierung am Ende einer Inkubationszeit von 13–14 Tagen gelangt das Variolavirus auf dem Blutwege in alle Organe (Abb. 28), es manifestiert sich aber besonders in der Haut und in den Schleimhäuten. Schon von früheren Bearbeitern wurde Pockenvirus auch aus Lunge,

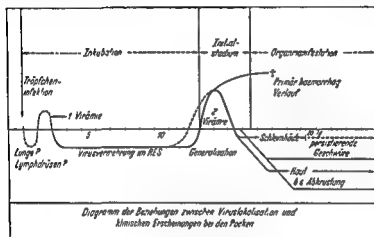


Abb. 28

Hoden und Rückenmark von Pockenleichen durch Verimpfung auf die Kaninchenhornhaut nachgewiesen (Lit. bei Paschen). Obwohl die histopathologischen Befunde an den inneren Organen verhältnismäßig spärlich sind, kommt diesem Virusnachweis nach unseren heutigen Kenntnissen doch eine erhebliche Bedeutung zu. Tierexperimentell läßt sich zeigen, daß sich das Variolavirus in inneren Organen, besonders in der Lunge, gut vermehren kann (Mayr und Herrlich). Ein Leberpunktat, das wir in einem Fall post mortem am 24. Tag nach Beginn der Krankheit abnahmen, ließ histologisch keine virusspezifischen Veränderungen erkennen, erwies sich bei der virologischen Kontrolle jedoch als stark positiv.

Die Lokalisation in den inneren Organen tritt zurück gegenüber der bevorzugten Manifestation des Variolavirus in Haut und Schleimhäuten. Die Ursache ist unbekannt. Im Gebiet der Haut- und Schleimhautkapillaren ist die Blutzirkulation ganz allgemein verlangsamt, ein Faktor, der möglicherweise die Viruslokalisation entscheidend beeinflusst (Ricketts und Byles, Downie).

Die ersten Pockeneffloreszenzen zeigen sich im Gesicht, es folgen der behaarte Kopf, die oberen Extremitäten, besonders deren distale Enden, und zuletzt die Unterschenkel, die Füße und der Rumpf. Im Verlaufe von 2–3 Tagen schießen immer neue Eruptionen auf, und erst etwa am 5. Tage, d. i. der 8–9. Krankheitstag, hat das Exanthem seine volle Ausprägung erreicht. Nach allgemeiner Auffassung generalisiert der Erreger sehr plötzlich und wird überall gleichzeitig deponiert. Die lokalen Besonderheiten und die zeitlichen Intervalle sind damit aber nicht recht verständlich. Man hat zu ihrer Erklärung verschiedene Hypothesen aufgestellt. *Gins* hebt die Anatomie der Gefäße hervor, welche eine unterschiedliche Virusverteilung verursache. Vom Ort seiner primären Vermehrung gelange der Erreger durch die Aa. subclaviae und die Karotiden in den Kopf und die oberen Extremitäten, durch die Aorta descendens in die parenchymatösen Organe der Brust und Bauchhöhle, wo er zum großen Teil vernichtet werde und sich darum im Rumpf nur spärlicher ablagern könne. *Groth* leitet das Exanthem von einer per continuitatem Verbreitung ab.

verbreite sich nicht auf dem Blutwege, sondern per continuitatem über den Körper. Die regionalen Verschiedenheiten im Auftreten des variolösen Exanthems sieht *Groth* als die Wirkung einer Sensibilisierung des Gewebes an. Diese beginne am frühesten in der unmittelbaren Umgebung der hypothetischen Protopustel, also in den Atemwegen, und werde an den entferntesten Stellen des Körpers dann am spätesten wirksam.

Die genannten Konstruktionen können nicht ganz befriedigen. Die geniale Deutung der immunologischen Vorgänge durch *von Pirquet* hilft uns zum Verständnis der Vakzineinfektion, kann aber den pathogenetischen Ablauf bei der Variola doch nicht ganz klären. Unterstellen wir, daß die Verbreitung des Virus im Stadium der Virämie nicht plötzlich, sondern mit unterschiedlicher Intensität während eines längeren Zeitraumes abläuft, so erklärt sich zwanglos die zeitliche Differenz im Auftreten des Exanthems.

Der Lokalisation des Virus in der Haut schließt sich eine örtliche Vermehrung an. Die eben sichtbare Macula enthält bereits in großer Menge Virus. Die enorme Vermehrung läßt sich besonders deutlich in der *Herzberg-Färbung* nachweisen. Wir dürfen annehmen, daß einer ungehemmten weiteren Vermehrung des Erregers durch Autointerferenz, Entzündungsvorgänge, Antikörper und gewebliche Abwehrmechanismen Grenzen gesetzt sind. Allerdings sind die Natur und der Einfluß der einzelnen Faktoren noch durchaus problematisch. Die Lokalisierung des Prozesses muß als Resultante zwischen der Vermehrungstendenz des Erregers einerseits und der zellulären Abwehrpotenz des Gewebes andererseits verstanden werden.

Es ist möglich, daß das in den Hautzellen lokalisierte Virus der Einwirkung der bereits gebildeten humoralen Antikörper entzogen ist. Wir müssen sogar die Möglichkeit in Betracht ziehen, daß von den Pusteln aus eine Virusausschüttung in die Blutbahn stattfindet, in gleicher Weise, wie das bei der

Vakzinepustel der Fall ist. Wo immer wir den Ort der fort dauernden Virusmultiplikation vermuten, in den Zellen des RES oder in befallenen Hautzellen, wir haben Grund zur Annahme, daß diese Vermehrung wellenförmig durch virämische Schübe in Erscheinung tritt und sich dann allmählich erschöpft. Man wird an das von *Mayr* und *Wittmann* beschriebene Phänomen der Ringzonenbildung bei der Viruswanderung auf der CAM erinnert (s. S. 29). Diese Hypothese erklärt die Symptomatik der Klinik. Das Exanthem entwickelt sich nicht kontinuierlich, sondern erscheint in Schüben, wobei in dem jeweils Neubefallenen Hautbezirk sämtliche Effloreszenzen gleichzeitig aufschließen.

Die örtliche Verteilung des Pockenexanthems folgt einer Gesetzmäßigkeit, die nicht durchbrochen wird. Es gibt Körperbezirke, die immer frei bleiben, so die Aussparung am Schenkeldreieck, und Regionen, die immer befallen sind, z. B. der Kopf. Hier, wie auch an den Extremitäten, spielt die Belichtung durch die Sonne eine wichtige Rolle, und wir sehen darum beim bekleideten Menschen eine geringere Beteiligung des Rumpfes als bei einem Eingeborenen in Afrika, der seinen ganzen Körper dem Licht aussetzt. Seit jeher ist bekannt, daß Alterationen der Haut die Pustellokalisation stimulieren. So können chemische Insulte durch Laugen oder Säuren fördernd wirken. Auch alte Narben sind ein Ort bevorzugter Ansiedlung. Ferner kann eine andere Hautkrankheit die Lokalisation des Exanthems beeinflussen. Bei gleichzeitiger Akne vulgaris finden sich oft Pockenblasen auf der Spitze der Akneknötchen. Die Pusteln sitzen vor allem gerne an Stellen, wo die Gefäße dilatiert sind. Wahrscheinlich begünstigt die Verlangsamung der Zirkulation die Ansiedlung des Erregers.

Den alten Ärzten war diese Tatsache durchaus bekannt. So zitiert *Eimer* (1853) eine Beobachtung von *Glass*, daß bei einem Manne, der während der Eruptionsphase am Feuer gesessen sei, nur auf dieser Körperseite sich Pusteln entwickelten, während auf der abgewandten Seite sich nur wenige gezeigt hätten. *Rosen* bringt ein Beispiel „von einem angesteckten Kinde, dem die Mutter kurz vor der Eruption wegen Unart tüchtige Rutenstrieche gegeben, bei welchem dann nur eine einzige Pocke im Gesicht, desto mehr aber an der beleidigten Stelle ausbrach“. Man hat diese Beobachtung auch therapeutisch ausgewertet und versucht, durch örtliche Anwendung von heißen Bädern, durch aufgesetzte Schröpfköpfe oder durch Skarifikationen an den Armen und Beinen die Blätter nach dort „zu ziehen“, um den so gefürchteten Ausbruch im Gesicht abzuwenden.

Es ist eine etwas mechanistische Vorstellung, wenn wir als Ursache der unterschiedlichen Lokalisation des Virus allein die verschiedene Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in den Kapillaren ansuldigen. Auswirkungen nervöser Regulationen sind sicher auch vorhanden und beeinflussen die gewebliche Disposition.

Die Virusansiedlung in der Haut zieht die Zellzerstörung nach sich, und der begleitende Entzündungsprozeß prägt das weitere Bild des Exanthems. Gleich-

zeitig steigt das Fieber wieder an. Man hat früher diese Entwicklung auf die Wirkung von Bakterien zurückgeführt und den ganzen Suppurationsvorgang als eine *bakterielle Begleitinfektion* aufgefaßt. Bei den zahlreichen geschwürigen Prozessen, die sich im Laufe dieser Krankheitsphase einstellen können, sind Staphylokokken, Streptokokken und andere pathogene Mikroorganismen massenhaft zu finden. *Anderson* untersuchte 47 Blasen von 8 Variolapatienten. Bei 18 Kulturen erzielte er ein Wachstum, und zwar waren 12mal Staphylokokken, je einmal *Proteus*, diphtheroide Stäbchen, *Monilia* und gramnegative Bakterien. Wir wiesen Bakterien bei den schweren Verläufen auch im Blute nach (s. S. 162). Für den eigentlichen Ablauf der Variola sind diese Organismen aber ohne Bedeutung und vor allem nicht als die Ursache der Pustelentwicklung und der Temperaturerhöhung anzusehen. Die Erfahrungen mit antibiotischer Therapie haben gezeigt, daß die Unterdrückung der bakteriellen Sekundärinfektion auf die Entwicklung des morphologischen Bildes der Variola keinen Einfluß hat. *Bras* konnte diese Tatsache bei der Untersuchung von 177 Pockenleichen erhärten. Die lokalen wie auch die allgemeinen Erscheinungen in diesem Stadium der Pocken sind allein eine Folge der spezifischen Erregerwirkung.

Neuerdings hat *Kümmerer* wieder an die Bedeutung der bakteriellen Sekundärinfektion erinnert. Er ist der Ansicht, daß ein „kombiniertes Kontagium“ im Sinne *Bielings* bei den Pocken fast stets realisiert sei. Wir glauben nicht, daß die „Schlepperfunktion“ von Bakterien für die Symptomatik der Variola in gleicher Weise verantwortlich ist wie vielleicht in der Pathogenese anderer Viruskrankheiten. Dagegen spricht auch die Tatsache, daß die frühen primären Schäden an der Zelle allein mit der Virusvermehrung zusammenhängen. Es soll aber nicht verkannt werden, daß bakterielle Sekundärprozesse, besonders an den Schleimhäuten, meist die Ursache für eine Reihe von Komplikationen sind. Man muß *Kümmerer* beistimmen, wenn er den von *Höring* zur Erklärung herangezogenen Begriff der Parallerergie ablehnt. Es muß nicht eine durch parallergetische Mechanismen verursachte Oberempfindlichkeit gegen pathogene Bakterien sein, sondern letzteren wird ganz einfach das Eindringen erleichtert.

Mit Beginn der Generalisierung wird der Erreger gleichmäßig im Organismus verteilt. Wie schon erwähnt, manifestiert er sich in der Haut und in den Schleimhäuten, aber auch in die inneren Organe wird er durch den Blutstrom gebracht. Obwohl ein experimenteller Nachweis noch nicht gelungen ist, müssen wir doch annehmen, daß toxische Vorgänge die Variämie begleiten und in erster Linie das klinische Bild dieser Phase prägen. Das tritt besonders bei den schweren Verläufen in den Vordergrund. Auch bei der mittelschweren und leichten Variola können wir toxische Schäden an besonders empfind-

läsionen bereits am Ende ihrer Entwicklung angelangt sind. Die Haut bleibt infektiös bis zum Abfall der Krusten. In den trockenen Borken hält sich der Erreger sehr lange (*Downie*) Wir konnten ihn bei eigenen Experimenten in denselben noch nach einem Jahr nachweisen. Die Schleimhautveränderungen heilen wesentlich früher ab, da die Epitheldecken rasch abgestoßen und ausgeschieden werden. Dieser Prozeß ist in der ersten Woche des Eruptionsstadiums bereits beendet. Es ist aber bekannt, daß Kranke nach der Abkrustung und nach scheinbar völliger Gesundung die Infektion noch verbreiten konnten. Ursache sind persistierende Geschwüre im Nasenrachenraum. Wir dürfen diese besonders in den Nischen und Krypten der Tonsillen vermuten. *Bras* konnte sie auch in den Papillen der Zunge feststellen. Diese spätstreuenden Patienten spielen besonders in der Epidemiologie der Variolois eine Rolle.

Disposition und Immunität

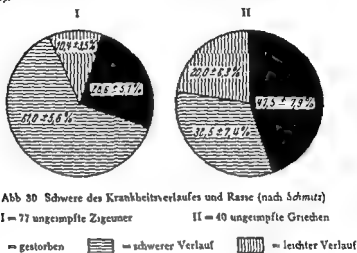
Unter Disposition verstehen wir die Reaktionslage eines empfänglichen Organismus. Der Empfänglichkeit steht eine Unempfänglichkeit gegenüber, ein Ausdruck, für den manche Autoren auch die Bezeichnung natürliche Resistenz oder Immunität verwenden und diese von der erworbenen Immunität trennen. Ohne auf Einzelheiten der Begriffe einzugehen, soll unter Immunität ganz allgemein der Schutz vor der Infektion verstanden werden.

Die Breite des Infektionsspektrums ist bei den Pocken sehr eng, wie schon vorangehend ausgeführt. Der Mensch ist empfänglich und der wichtigste Träger der Infektion. Er kann sich als individueller Organismus sowohl im Zustand der Anfälligkeit als auch in dem der Resistenz befinden oder eine der zahlreichen Zwischenstufen einnehmen.

Die Durchseuchung der Bevölkerung in den Endemiegebieten wie auch die allgemeine Einführung der Pockenschutzimpfung in den anderen Ländern erschwert die Beurteilung der Infektionsresistenz. Frühere Erfahrungen über den Charakter und über die Ausbreitung der Seuche innerhalb einer ungeschützten Bevölkerungsgruppe, z. B. auf einer Insel oder unter sicher ungeimpften Kindern, lassen erkennen, daß man für die Pocken einen Kontagionsindex von 100 annehmen muß. Alle ungeschützten Personen, die mit dem Virus in Kontakt kommen, werden infiziert und erkranken. Sicher gibt es bei der Variola eine individuelle Resistenz. Von den älteren Autoren wird darüber berichtet, auch die Erfahrungen mit der Vakzineinfektion beweisen. Bei der natürlichen Infektion der Variola ist diese primäre Resistenz aber die große Ausnahme und spielt praktisch keine Rolle. Alle anderen Angaben über unterschiedliches Vorkommen beruhen auf Beobachtungen in Bevölkerungsgruppen, bei denen noch von früheren Erkrankungen oder von Impfungen her eine Teilimmunität besteht.

Rasse, Alter und Geschlecht haben auf die Infektion keinen großen Einfluß. Es wird zwar über eine erhöhte Anfälligkeit der farbigen Rasse berichtet, doch

fehlen statistisch gesicherte Beobachtungen. Die früheren Berichte über die europäischen Epidemien machen es unwahrscheinlich, daß hier Unterschiede bestehen. Schmitz vergleicht Letalitätszahlen und Schwere des Verlaufes zwischen ungeimpften Zigeunern und Griechen. Dabei schneiden erstere besser ab, was der Autor mit der robusteren Konstitution der Zigeuner erklärt (Abb 30).



Eine besondere Anfälligkeit des weiblichen Geschlechts ist nicht nachweisbar. Lediglich bei Schwangeren und Wöchnerinnen verursacht die herabgesetzte Abwehrlage nach erfolgter Infektion einen schwereren Verlauf. Innerhalb einer ungeschützten Bevölkerung können wir ferner keine Differenzen in der Anfälligkeit der einzelnen Altersklassen feststellen. Wenn Säuglinge auf Grund mütterlicher Antikörper oft milder erkranken, so setzt dies voraus, daß eine Infektion oder eine Impfung der Mutter vorher stattgefunden hat. Wo aber eine Bevölkerung mit dem Variola-Vakzinevirus noch nie in Berührung kam, gibt es keine Restimmunität und damit auch keinen passiv übertragenen Schutz.

Die Einflüsse von Klima und Jahreszeiten auf den menschlichen Organismus sind auch bei der Pockeninfektion von Bedeutung. Trotzdem spielen diese Faktoren im Vergleich zu anderen Infektionen, z. B. bei Poliomyelitis, bei Erkältungsinfekten usw., keine sehr große Rolle. Wie schon zur Epidemiologie der Variola ausgeführt, kann man den in Indien beobachteten Saisonalcharakter der Variola auch durch witterungsunabhängige Einflüsse erklären. So richten sich Pilgerzüge, religiöse Feste und andere Vorkommnisse ebenfalls nach der Saison und sind für die Verbreitung einer Seuche dann auch von ausschlaggebender Bedeutung.

Variola major

I. Das Inkubationsstadium

Vom Zeitpunkt der Virusaufnahme bis zu den ersten Krankheitserscheinungen verstreichen 10–15 Tage. Aus der Literatur errechnet sich eine Variationsbreite von 5 bis 21 Tagen. Die extremen Werte sind aber die Ausnahme, vielleicht auch Fehlbeobachtungen. Manche Autoren haben das initiale Fieber zur Inkubationsphase gerechnet und erst das Eruptionsstadium als den eigentlichen Krankheitsbeginn angesehen. Sind die Initialsymptome gering, so werden sie vom Patienten oft übersehen, und erst das Erscheinen der Hauteffloreszenzen macht ihn auf seine Krankheit aufmerksam. Man kann nur dort die Inkubationszeit mit hinreichender Genauigkeit bestimmen, wo der Patient nur einmal und nur für kurze Zeit exponiert war. Ein solche Beobachtung ist in Endemiegebieten nicht möglich. Aber auch dort, wo in pockenfreien Gebieten der Kausalzusammenhang mit einem Kontaktfall scheinbar lückenlos konstruiert werden kann, muß man bei der Auswertung

... bei den
... aber der
erscheinungsarme Varioloisranke dieselbe Rolle spielt. Diese Tatsache erklärt uns das sporadische Auftreten von Krankheitsfällen, bei denen kein Kontakt mit einer erkrankten Person rekonstruiert werden konnte. Sehen wir nun von Extremwerten ab, so läßt die überwiegende Mehrzahl aller Angaben erkennen, daß bei der Variola vera die Inkubationszeit ziemlich fixiert ist und sich zwischen 12 und 14 Tagen bewegt. Auch bei der Epidemie in Heidelberg 1958/59 betrug bei einer ungeimpften Patientin das Intervall zwischen dem sehr genau festlegbaren Kontakt und den ersten Krankheitssymptomen 12 Tage.

Von verkürzten Inkubationszeiten wird bei Purpura variolosa berichtet (Zuelzer, zitiert bei Jochmann). Bei den von uns in Indien in den letzten Jahren beobachteten, primär hämorrhagischen Verläufen war es nicht möglich, zuverlässige Zeitangaben zu erhalten. Bei der Sonderstellung, welche die Purpura variolosa im Formenkreise der Variola vera einnimmt, ist es durchaus möglich, daß auch die Inkubation auf der Basis allergischer Vorgänge beschleunigt abläuft. Kürzere Zeiten beobachtet man ferner bei der Variolation. In Parallele zur Vakzineinfektion dürfen wir annehmen, daß der geänderte Infektionsmodus Ursache dieser Zeitverkürzung ist. Verlängerte Inkubationszeiten kommen bei Variolois vor. Einschränkung ist wiederum zu bemerken, daß die bei Variolois oft nicht sehr prägnante Symptomatik die Beobachtung erschwert.

Klinische Erscheinungen gehören nicht zum Bild der Inkubationszeit. Allerdings sind die diesbezüglichen Mitteilungen in der Literatur sehr widersprechend. Bei Erhebung der Anamnese kann man die Angaben der Patienten meist nicht verwerten. Allgemeine Erscheinungen, die manche Autoren dem Ende der Inkubationszeit zurechnen, kündigen wahrscheinlich bereits den Beginn der Initialerscheinungen an. Eine Kontrolle des Krankenstandes in einigen Jutefabriken Bombays vor Beginn einer Epidemie zeigte keine Zunahme der Krankmeldungen. Gelegentlich der kleinen Epidemien in Glasgow, Vannes oder in Heidelberg während der letzten Jahre war es bei einer ganzen Reihe von Patienten möglich, den Gesundheitszustand während der Inkubationszeit an Hand der Krankenblätter zuverlässig zu kontrollieren. Es fand sich kein Symptom, das man etwa auf die Vorgänge der Inkubation hätte beziehen müssen.

2. Das Initialstadium

Diese zweite Phase einer zyklischen Infektion bringt die *Generalisierung* des Erregers. Damit setzen die ersten Krankheitserscheinungen der Pocken ein. Die alte Bezeichnung „Initialstadium“ charakterisiert diese Periode ganz gut, während der ebenfalls gebräuchliche Begriff „Prodromalstadium“ weniger glücklich ist. Den „Prodromi“ schließt sich zwar in der Regel, aber nicht immer, ein weiterer Krankheitsprozeß an. Auch die Bezeichnung „Invasion“, die man bei französischen Autoren häufig liest, ist nicht ganz korrekt, da sich der Erreger bereits im Organismus befindet. Schließlich ist der englische Ausdruck „rash“ zu erwähnen, worunter man im engeren Sinne sowohl die initialen Hauterscheinungen als auch, nicht ganz zutreffenderweise, die Gesamtheit der frühen Symptomatik versteht.

Gleich den Erscheinungen bei anderen zyklischen Infektionen ist auch bei den Pocken das Stadium der Generalisierung durch einen wenig charakteristischen Symptomenkomplex ausgezeichnet. Fieber, Übelkeit, Kopf- und Gliederschmerzen sind die üblichen Angaben, welche auch einem Typhus, einer Grippe oder Meningitis entsprechen könnten. Das sind auch meist die Einweisungsdiagnosen, wenn Patienten in dieser Phase zur Krankenhauseaufnahme kommen. Das Gesicht ist gerötet, die Konjunktiven sind injiziert, die Haut ist heiß und trocken und selten von Schweiß bedeckt. Den Kranken quält Übelkeit, die sich bis zu galligem Erbrechen steigern kann. Neben den meist sehr heftigen Kopfschmerzen zeigen Unruhe und Schlaflosigkeit und eine mehr oder weniger starke Benommenheit die frühe Beteiligung des Zentralnervensystems an. Bei Kindern kann es zu initialen Krämpfen kommen. Sonstige neurale Komplikationen gehören aber nicht zu dieser Phase der Krankheit.

Es bedarf keiner Erwähnung, daß die genannten Erscheinungen eine klinische Diagnose der Variola in diesem Stadium unmöglich machen. Lediglich bei gegebener epidemiologischer Situation können uns bestimmte Leit-

symptome weiterhelfen. Diese sind mehr oder weniger stark ausgeprägt, fehlen aber nie.

Die Krankheit setzt sehr plötzlich aus scheinbarer Gesundheit ein. Das Fieber steigt rasch an und erreicht schon am ersten, spätestens am zweiten Tag 39–40° C. Schüttelfrost kommt vor, ist aber selten. Die Morgenremissionen sind sehr gering. Charakteristisch ist die große Hinfälligkeit des Patienten. Sie weist auf die toxischen Vorgänge hin, welche in erster Linie das Bild dieser Phase prägen.

Seit alter Zeit gilt der *Kreuzschmerz* als typisches Symptom des Krankheitsbeginns. Er ist von so ungewöhnlicher Heftigkeit, besonders in der Nacht, daß die Kranken ihn spontan angeben. Er tritt als Frühzeichen auf, verschwindet aber erst im Verlauf der Eruptionsphase. Der Sitz des Schmerzes ist die Lendengegend und das Kreuzbein, aber auch die Kniegelenke können befallen sein. Vermeidet der Patient dann ängstlich jede Bewegung, kann eine Lähmung vorgetäuscht werden. Manchmal wird eine Schmerzhaftigkeit auch im oberen Brustabschnitt oder im Nacken lokalisiert. In Verbindung mit den schweren Kopfschmerzen kann dies einen Verdacht auf Meningitis noch bekräftigen.

Kreuz- und Gliederschmerzen begleiten viele Krankheitszustände. Erstere stehen aber bei den Pocken so sehr im Vordergrund, daß sie ein brauchbares Hilfsmittel der Frühdiagnostik darstellen. Es ist müßig, über die Ursache des Kreuzschmerzes Hypothesen aufzustellen, da wir über die Vorgänge der Pathogenese zu wenig wissen, möglicherweise stehen die Schmerzen mit einer beginnenden Orchitis oder Oophoritis in Zusammenhang.

Als Frühsymptom möchten wir ferner *Hodenschmerzen* ansehen. Sie kommen häufiger vor, als man annimmt, sind allerdings nicht sehr erheblich und werden darum seltener spontan angegeben. Die frühen Hodenschmerzen weisen auf die spezifischen Veränderungen dieses Organs hin, die nach den pathologischen Befunden parallel mit den Haut- und Schleimhauteffloreszenzen einsetzen. Wir dürfen entsprechend den Ergebnissen der Pathologie annehmen, daß auch die Ovarien an der Symptomatik des Initialstadiums beteiligt sind. Allerdings können wir Schmerzangaben nicht lokalisieren, da sie von den Ausstrahlungen der Lendenwirbelsäule überlagert werden. Das für die Pocken besonders typische, *verfrühte Auftreten der Menes* können wir aber damit in Verbindung bringen.

Zu den ersten Symptomen des Initialstadiums gehört auch „Kratzen“ im Hals. Bald treten Schluckbeschwerden auf und kündigen den Beginn der Schleimhauterkrankung an. Weicher Gaumen und Tonsillen sind gerötet und geschwollen. Konjunktivitis und Rhinitis fehlen selten, auch Nasenbluten zeigt sich, und manchmal tritt noch eine Bronchitis hinzu. Auf Grund der Beobachtungen bei Variola sine exantheme dürfen wir auch spezifische Lungenerscheinungen dem Initialstadium zuordnen. Leider sind die diesbezüglichen Beobachtungen noch gering. Auch werden diese frühen Veränderungen rasch von den bakteriellen Prozessen der folgenden Krankheitsphase überdeckt.

Als Phänomen der Initialperiode hat man seit jeher flüchtige Hauterscheinungen beschrieben. Wir kennen sie als Rash auch bei verschiedenen anderen Viruskrankheiten. Auf die prognostische Bedeutung ihrer Morphologie hat man in der Pockenliteratur besonderen Wert gelegt und eine harmlose erythematöse Form von dem bedenklicheren petechialen Exanthem unterschieden.

Erstere Form, auch „rose rash“ genannt, ist masern- oder roseolartig, schießt rasch auf und hat keine ausgesprochenen Prädispositionsstellen. Es sind kleine, blaßrote, im Hautniveau liegende Flecken, die auf Fingerdruck verschwinden. Sie sind sehr flüchtig und oft nur Stunden sichtbar.

Das von *Huguenin* eingehend studierte petechiale Exanthem zeigt sich vielfach symmetrisch in der Schenkelbeuge und in den Achselhöhlen, kann sich aber auch noch über die angrenzenden Hautbezirke erstrecken. Es handelt sich um kleinste Hautblutungen, die sich meist auf erythematösem Grund entwickeln. Es entsteht das Bild einer scarlatiniformen, flammenden Röte, übersät mit stecknadelkopfgroßen Blutungen. Eine wahrscheinlich toxische Schädigung der Kapillärwände ist der Variola eigen. Vereinzelte Blutaustritte können wir darum bei jeder Verlaufsart beobachten. Setzt die Blutungsneigung aber in der obenbeschriebenen Weise ein, ist sie meist ein Vorläufer der primär oder sekundär hämorrhagischen Krankheitsform und prognostisch ungünstig. Seiner Natur nach ist das petechiale Exanthem keineswegs flüchtig und sollte darum auch nicht als „rash“ bezeichnet werden. Die Blutpunkte werden zu bräunlich und grünlich pigmentierten Flecken und bleiben noch lange sichtbar.

Über die Häufigkeit der initialen Exantheme sind die Ansichten widersprechend. Der flüchtige „rose rash“ ist auf farbiger Haut schwer erkennbar, auch kommen die Kranken in diesen ersten Stunden noch nicht zur Hospitalaufnahme. Wir besitzen deshalb hierüber keine Erfahrungen. Nach *Jodmann* ist die Häufigkeit des Ausschlages bei den einzelnen Epidemien verschieden. Bei Variolois soll der erythematöse Rash öfters gesehen werden als bei Variola vera, was sich in unsere Vorstellungen über die Pathogenese dieser Modifikation gut einfügt. Unter den Heidelberger Fällen wurde einmal ein erythematöses Exanthem gesehen. Wesentlich häufiger ist nach unserer Erfahrung der petechiale Ausschlag. Wir haben ihn unter den hämorrhagischen Verläufen nie vermißt, aber auch bei konfluierender Variola wenigstens angedeutet gefunden.

Man hat Stärke und Ausmaß der Initialsymptome in Beziehung zur Prognose gesetzt. Die unterschiedliche individuelle Disposition läßt alle Möglichkeiten offen. Manche Patienten zeigen kaum eine Störung des Allgemeinbefindens. Hier dürfen wir erwarten, daß auch das folgende Stadium der Organmanifestation sehr leicht verläuft. Umgekehrt entspricht eine stürmische Initialphase nicht immer einem weiteren schweren Verlauf, es können sich auch ganz abortive Krankheitsbilder anschließen. Gerade der abwehrbereite, allergisch reagierende Organismus der Teilimmunen neigt zu etwas heftigerer Auseinandersetzung in der Initialphase.

Sehen wir nun ab von Besonderheiten, so charakterisiert sich das Initialstadium der Variola doch durch eine ziemlich einheitliche Symptomatik. Sie wird am besten illustriert, wenn wir folgend eine Beschreibung aus alter Zeit wiedergeben.

1836 schreibt *Petzhold* über die ersten Krankheitszeichen:

„Es bemächtigt sich des Kranken eine ganz ungewöhnliche Mattigkeit der Glieder, sein Kopf ist eingenommen, schwer, er fühlt sich unfähig zu körperlicher und zu geistiger Arbeit, war er sonst heiter und launig gestimmt, so ist er jetzt mißmüthig, verdrießlich; große Neigung zu Schlaf, der jedoch unruhig ist, den Kranken quälen ängstigende Träume. Bei Kindern namentlich zeigen sich schon jetzt während des Schlafes Krämpfe. Die Haut hat eine etwas höhere Temperatur, ist trocken; das Eingenommensein des Kopfes geht in Kopfschmerz über; zu der Abgeschlagenheit der Glieder kommt Schmerz in den Hüften und Lenden, .. es ist Fieber vorhanden, völlige Appe-

Fassen wir die Krankheitszeichen der initialen Phase der Variola zusammen, so steht die *Intoxikation* im Vordergrund. Sie kommt neben dem Fieber in dem schweren Krankheitsgefühl des Patienten, in seiner großen Hinfälligkeit, in seiner Unruhe und Rastlosigkeit zum Ausdruck. Übelkeit, Erbrechen und Schluckbeschwerden gesellen sich hinzu, Kreuz- und Kopfschmerzen und beim männlichen Patienten Hodenschmerzen runden das Bild in typischer Weise ab.

3. Das Stadium des Pockenexanthems

a) Die Entwicklung auf der Haut (Tafel I—IX)

In der Pockenliteratur wird der Beginn der *Eruptionsphase* sehr einheitlich angegeben, was die *Gesetzmäßigkeit der Erscheinungen bei Variola vera* bekräftigt. „Gegen Ende des dritten Tages“ erscheinen „hirsekorngroße“ Effloreszenzen. Da unsere Generation Hirsekörner kaum mehr kennt, müssen wir weniger plastisch von kleinen blaßroten Fleckchen von 2—3 mm Durchmesser sprechen. Sie färben sich dunkler und entwickeln sich rasch zu harten Knötchen mit konischer Spitze. Man bezeichnet sie auch als „shotty nodules“, da sie wie Schrotkörner in der Haut stecken sollen. Makulöses und papulöses Stadium kann nicht scharf getrennt werden. Bei genauer Betrachtung der ersten Fleckchen bemerkt man schon, daß sie das Hautniveau etwa ... ohne Verfärbung der ... sondern oft nur von der Delle. ... der Übergang in das vesikulöse Exanthem. Aus der blassen und ... nrenden Spitze des Knötchens bildet sich ein kleines Bläschen, das ... zunimmt und dann wie eine erbsengroße Halbkugel auf der geröteten ... infiltrierten Unterlage sitzt. Histopath. ... schon in der ... die durch

Zellnekrose entstandenen Räume erkennbar, aus denen durch Einströmen von Exsudat aus der Umgebung dann das Bläschen aufgebaut wird. Vom Beginn des Exanthems bis zur vollentwickelten Blase verstreichen im Durchschnitt 5 Tage. Dann präsentiert sich ein prallgefülltes halbkugeliges Gebilde, das beim Anstechen eine seröse Flüssigkeit austreten läßt, sich dabei aber nicht ganz entleert, sondern im wesentlichen seine Form beibehält. Sticht man es an anderer Stelle an, so zeigt sich wieder etwas Flüssigkeit, entsprechend der Mehrkammerigkeit des Bläschens.

Die sehr genaue Beschreibung der Pockenblase in der älteren Literatur befaßt sich sehr eingehend mit dem Pockennabel. Als typisches Merkmal des Exanthems wurde er auch in alle neueren Lehrbücher übernommen und seine differentialdiagnostische Bedeutung hervorgehoben. Ein solches Kriterium können wir ihm auf keinen Fall zuerkennen. Der Pockennabel ist eine zentrale Einziehung der Bläschedecke, wahrscheinlich durch erhaltengebliebene Zellstränge verursacht. Mit dem Wachstum des Bläschens und der Zunahme des flüssigen Inhalts verliert sich aber die zentrale Delle und tritt erst wieder in Erscheinung mit Beginn des Exsikkationsstadiums und der langsamen Resorption des Inhalts.

Auf dem Höhepunkt ihrer Entwicklung ist die Härte der Pockeneffloreszenz für den tastenden Finger nicht zu verkennen. Sie kommt aus der Tiefe wie die „Spitze eines Eisberges“, und die gerötete Randzone wie auch die Schwellung der Umgebung sind Ausdruck eines Prozesses, der sich unter dem Hautniveau abspielt (Tafel IX).

Entwicklung und Lokalisation des Exanthems gehorchen bei der Variola vera einer für die Krankheit typischen Gesetzmäßigkeit. Die ersten Eruptionen zeigen sich auf der Haut der Stirn, der Nase und der Oberlippe, dann breiten sie sich in den übrigen Teilen des Gesichtes und am behaarten Kopf aus. Die Ohrmuscheln sind nie frei vom Pustelausschlag. Bei Kahlköpfigkeit ist der Kopf stärker betroffen. Das Exanthem erscheint dann auf den Extremitäten, zuerst auf der Haut der Handwurzel und der Unterarme, über dem Schultergürtel und etwas spärlicher auf der Brust und auf dem Rücken und erfaßt

Beteiligung der Handinnenflächen und der Fußsohlen. In Gebieten, wo Pocken endemisch sind, wird diese Lokalisation als so typisch angesehen, daß man sich bei einem unklaren Pustelalexanthem damit begnügt, die Fußsohlen zu inspizieren. Sind sie am Exanthem beteiligt, gilt die Diagnose „Variola“ als gesichert. An der Handfläche und an der Fußsohle treten keine normalen Pockenblasen in Erscheinung, sondern es wachsen nur harte Infiltrate heran, welche das Hautniveau kaum überragen. Diese Änderung der Morphologie verursacht nicht die im Laufe des Lebens gebildete derbere Beschaffenheit dieser Hautpartien, sondern die in der Anlage gegebene straffere Struktur, wie das Vorkommen von Infiltraten in Fußsohlen von Neugeborenen beweist. Nicht selten

bilden sich Pockenpusteln auch unter den Finger- und Zehennägeln. Sie quälen die Patienten, da sie ungewöhnlich schmerzhaft sind. Gleich den Effloreszenzen in der Vola manus und Planta pedis bleiben harte Infiltrate dann wochenlang bestehen und müssen schließlich unter Opferung des Nagels herausgeschält werden.

Die Lokalisation des Pockenausschlages ist eine wichtige Hilfe bei der Differentialdiagnose. Man muß sich aber bewußt sein, daß die leichtesten und die schwersten Verläufe zu Beginn des Exanthems die Charakteristik nicht immer deutlich erkennen lassen. Unabhängig von der Intensität darf als Regel gelten, daß der Ausschlag in seiner zeitlichen Aufeinanderfolge die obere Körperhälfte mehr bevorzugt als die untere, die Stirne mehr als das übrige Gesicht, das Gesicht mehr als den behaarten Kopf, Kopf und Gesicht wieder mehr als den Rumpf, und die Arme mehr als die Beine. Von den Extremitäten sind die Streckseiten wieder stärker befallen als die Beugeseiten.

Wer je Gelegenheit hatte, die Entwicklung eines Pockenexanthems fortlaufend am Krankenbett zu beobachten, dem fiel die schubweise Vermehrung auf. Sie entspricht nach unserer Auffassung der wellenförmig ablaufenden und sich erschöpfenden Virämie. Während die erste Serie von Flecken zur Papel und zur Blase heranwächst, erscheint ein zweiter, ein dritter und vielleicht noch ein weiterer Schub. Dabei entwickeln sich die einzelnen Effloreszenzen auf der jeweils neubefallenen Hautpartie sehr gleichmäßig. Jede nachfolgende Lokalisation durchläuft aber die verschiedenen Stadien mit größerer Beschleunigung, so daß am 5–6. Tag sich der Ausschlag in gleichmäßiger Reife präsentiert (s. auch Abb. 29).

In den folgenden Tagen trübt sich der bis dahin noch klare Blaseninhalt. Er nimmt in dieser Suppurationsperiode eine eitrige Beschaffenheit an. Die Pustel zeigt nun eine gelbliche Färbung. Der entzündliche Randsaum rötet sich, das Ödem der umgebenden Haut wird stärker. Gegen den 8. Tag hat der Pockenausschlag seine volle Ausdehnung und typische Ausprägung erreicht. Kopf, Extremitäten und auch der Rumpf sind in der obenbeschriebenen Anordnung mit Pusteln übersät. Im Stadium der Organmanifestation läuft auch bei den Pocken, wie bei den anderen zyklischen Infektionen, die Schwere der Krankheit mit der Stärke der Erregeraussaat parallel. Je zahlreicher die Pusteln sind, desto schwerer ist der Verlauf. Obwohl keine grundsätzlichen Unterschiede bestehen, ist es zweckmäßig, das Krankheitsbild dieser schwereren Formen gesondert darzustellen. Bei der leichten und mittelschweren Infektion stehen die Blasen isoliert, sind im Gesicht besonders dicht, konfluieren vielleicht in einzelnen Partien, ohne den Charakter des Einzelexanthems zu verlieren. Die dazwischenliegende Haut ist mehr oder weniger ödematös, was im Gesicht zu einer unförmigen Schwellung führen kann. Es gehört zu den Gesetzmäßigkeiten der Variola, daß das Gesicht, auch bei den leichtesten Verläufen nie verschont wird, während auch beim ausgedehntesten Exanthem ein kleiner Bezirk der Inguinal- und der Axillargegend immer frei bleibt (Tafel II V und XXI).

Hin und wieder entdeckt man eine besonders dichte Besiedlung von alten Narben (Tafel VI). Dabei entsprechen die Grenzen des Exanthems ziemlich genau der Ausdehnung des lädierten Hautbezirks. Auch Druckstellen durch den Gürtel oder den Hosenträger sind besonders betroffen. So kann z. B. ein dichter Pockenstreifen an der Region des Halses sitzen, wo ein Hemdkragen gescheuert hat, oder eine Wadenstelle mit Pusteln eingesäumt sein, wo das Strumpfband war.

Die nichteröffnete Hautpustel enthält keine Bakterien. Bei schlechten hygienischen Verhältnissen bleibt aber die Sekundärinfektion nicht aus, sobald die Pusteldecke einreißt. Das ist der Fall an den Auflagestellen, ferner an den konfluierenden Bezirken, meist am Ende der Suppurationsperiode. Es entspricht der Natur der Erkrankungsform, daß bei *Variola discreta* der Umfang dieser Eiterprozesse begrenzt bleibt und nicht zu ernsteren Komplikationen führt.

In den ersten Tagen der Eruptionsphase klagen die Kranken bereits über ein Spannungsgefühl an den befallenen Partien. Mit der Entwicklung des begleitenden Ödems steigern sich die Beschwerden beträchtlich. Sie hängen mit der Intensität des Prozesses zusammen.

Wo die Pustelaussaat dichter ist, wie im Gesicht und an den Extremitäten, geht die entzündliche Randzone jeder einzelnen Blase in eine diffuse Rötung über, welche den ganzen Hautbezirk erfaßt. Die damit verbundene Infiltration ist im lockeren Gewebe der Lippen, der Wangen und der Augen besonders stark, was zu *unförmigen Schwellungen* führen kann (Tafel XVII ff.).

Patienten sind aber gerade hier sehr erheblich und können fast unerträglich werden. Sie sind durch den Gefäß- und Nervenreichtum dieser Körperpartien begründet. Dann bereitet schon das Liegen des Kopfes auf dem Kissen große Qualen. Die entzündete Haut umschließt den Körper wie ein Panzer, der Puls pocht bis in die Fingerspitzen. Jede Bewegung, jede Berührung verursacht brennende Schmerzen, besonders an den Phalangen der Finger und Zehen. Auch die Infiltrate in den Handflächen und Fußsohlen und unter den Nägeln sind eine Quelle immer wiederkehrender Schmerzattacken.

b) Die Erscheinungen auf den Schleimhäuten

Sie laufen durchaus synchron mit dem Ausschlag auf der Haut, werden aber oft nur der Suppurationsperiode zugerechnet, weil sie sich in dieser Zeit starker bemerkbar machen. Schon während der Initialphase zeigen sich die ersten Symptome einer Erkrankung, wie „Kratzen“ im Hals und Schluckbeschwerden. Sieht man am weichen Gaumen zuerst nur eine Rötung, so entwickeln sich bald grau-weißliche Beläge. Sie sind voll ausgeprägt, bevor noch das Hautexanthem in das pustulöse Stadium eintritt. *Der Nasenrachenraum ist bei jeder Form der Variola vera an der Krankheit beteiligt*.

Je nach der Schwere des Prozesses sehen wir nur einzelne Stippchen oder einen massiven Befall aller sichtbaren Bezirke mit breiten Erosionen und Geschwüren. Sie sind Soor-ähnlich, unterscheiden sich aber durch die erheblichen Schwellungen, welche diese Schleimhautprozesse begleiten. Da sie sowohl die Nasenatmung wie auch die vikariierende Mundatmung behindern, kann eine für den Kranken gefährliche Situation entstehen. Nicht nur Mundhöhle und Rachen, auch die benachbarten Schleimhautregionen können erkrankt sein. Die Mitbeteiligung des Kehlkopfes zeigt sich in der heiseren Stimme, ein Reizhusten tritt auf, die tieferen Atemwege werden erfaßt und bronchopneumonische Symptome können auftreten. Die spezifischen Lungenveränderungen des Initialstadiums mögen hier der bakteriellen Infektion den Boden bereiten. Immer sind es Sekundärprozesse, die im Laufe der Schleimhauterkrankung sich entwickeln und dann als Abszesse am Pharynx, an den Tonsillen oder an den Lymphfollikeln der Zunge zu ernststen Komplikationen führen können.

Spezifische Veränderungen an den Ohren sind nicht bekannt, doch werden Mittelohr und Tuben regelmäßig zum Sitz eines starken Katarrhs.

Nur bei ganz leichter Krankheit bleiben die Augen verschont. Jeder stärkere Befall des Gesichts ist von einem Lidödem begleitet. Die Lidspalte schließt sich sofort und macht das Sehen unmöglich. Sind auch nur einzelne Pocken am Lidrand, reagiert der ganze Schleimhautbezirk mit starker Hyperämie und Exsudation.

Brennen in der Harnröhre oder Schmerzen bei der Defäkation weisen darauf hin, daß auch diese *Schleimhautregionen* beteiligt sind. Im Vergleich zum Befall der Mund- und Rachenhöhle ist die Intensität des Prozesses hier viel geringer. Autoptisch finden sich fast immer Pusteln am Genitale, Ulzerationen in der Schleimhaut der Vagina, der Urethra oder am Anus. Die verursachten Beschwerden treten aber zurück gegenüber den Schluckschmerzen, den Qualen von seiten der behinderten Atmung und der Hautödeme.

Der Befall der Atemwege steht darum im Vordergrund der Beschwerden des Patienten. Sind Mund und Nase zu stark betroffen, kann rein mechanisch jede Nahrungszufuhr erschwert oder unmöglich sein. Obwohl den Kranken großer Durst quält, vermeidet er wegen der Schmerzen sogar die Flüssigkeitsaufnahme. Beteiligt sich auch die Zunge am Krankheitsprozeß, wird die Sprache lallend und unverständlich. Diese schweren Formen der Schleimhauterkrankung sehen wir besonders bei konfluierender Variola. Sie sollen dort noch gesondert besprochen werden.

c) Die übrigen Symptome

Ein Charakteristikum der Variola vera ist der Fieberabfall am Ende der Initialperiode (Abb 31). Es gibt Ausnahmen von dieser Regel, bei dem hier zu beschreibenden Ablauf eines mittelschweren Krankheitsfalles fehlt er selten. Der Temperaturabfall war schon den alten Pockenärzten bekannt und

wurde bei der Diagnose entsprechend bewertet. „Das Fieber schweigt ganz, es tritt nach den gewaltsamen Reaktionen der vorhergehenden Tage allgemeine Ruhe des Gefäß- und Nervensystems ein, die Natur scheint sich einzig und allein mit dem lokalen Prozeß der Bläschen- und Pustelbildung zu beschäftigen“ (Petzholdt, 1836) Mit dem Fieberabfall bessert sich das Allgemeinbefinden des Patienten erheblich Kopfschmerz und Übelkeit,

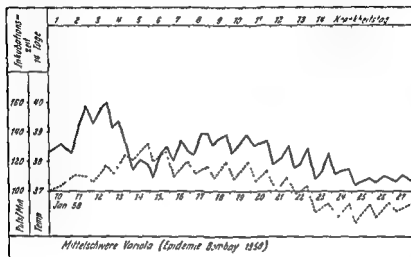


Abb 31

Schlaflosigkeit und Unruhe, all die Qualen der vergangenen Tage verschwinden. Der Patient fühlt sich erleichtert, der Appetit stellt sich wieder ein, und lediglich der meist noch anhaltende Kreuzschmerz warnt vor zu großem Optimismus. Die Besserung ist nur von kurzer Dauer. Bleibt die Pustelbildung spärlich, kann ein störungsfreier Übergang in die Heilungsphase erfolgen. Bei stärkerem Befall der Haut und der Schleimhäute steigt das Fieber aber wieder an. Es hat nicht mehr den stürmischen Charakter wie in der vorübergehenden Zeit, sondern ist remittierend, und in seinem langsameren, stufelförmigen Anstieg läßt es deutlich die Beziehung zu den Schüben des Exanthems erkennen. Auch die Fieberhöhe steht in Zusammenhang mit der Zahl der Pusteln. Je dichter die Aussaat, desto mehr Fieber zeigt sich, doch werden im allgemeinen die Grade des Initialfiebers nicht mehr erreicht. Lediglich bei letalem Ausgang treten ante finem hyperpyretische Temperaturen (s. Abb. 35), dagegen seltener terminale Temperaturniedrigungen auf (Immermann). Diese hochfieberhaften Zustände sind besonders den konfluierenden Pocken eigen (s. folgende Kapitel).

Eine Beschleunigung der Herztätigkeit entspricht dem Fieber, ist aber auch Folge einer toxischen Schädigung, die bereits in der Initialphase ihren Beginn hat. Diese *Myokarditis* tritt nicht immer in den Vordergrund, begleitet aber doch den Verlauf einer Variola mit einer solchen Regelmäßigkeit, daß wir sie nicht gesondert als Komplikation ansehen können. In den leichten Fällen kommt sie nach 8—10 Tagen zur Ausheilung. Eine stärkere Schädigung macht sich in der hohen Pulslage bemerkbar, die auch während des fieberhaften Intervalls zwischen Initial- und Eruptionsstadium bestehen bleibt. Sie ist meist die Ursache der Todesfälle in den ersten Wochen der Erkrankung.

Anderson und Mitarbeiter geben eine eindrucksvolle Schilderung von fünf Myokarditiden, die sie unter den 18 Fällen der Epidemie von Glasgow 1930 beobachteten. Sie endeten alle tödlich. Es hatte sich um fünf junge, kräftige, vormals herzgesunde Krankenschwestern gehandelt, die alle im Verlaufe einer Variola eine Tachykardie mit unregelmäßigem Herzschlag und kaum hörbarem Spitzenton entwickelten. Diese Patienten hatten eine antibiotische Therapie erhalten, so daß eine Herzschildigung durch septische Prozesse aus-

weisen der pflegerischen Hilfeleistungen war jedoch in dieser Phase der Krankheit von ungünstigem Einfluß auf die Herzerkrankung.

Neben den schon besprochenen toxischen Schädigungen des Zentralnervensystems im Initialstadium kommen auch in der Phase der Haut- und Schleimhautmanifestationen *nervöse Störungen* vor. Soweit sie das Symptom einer eigenen neuralen Erkrankung sind, finden sie noch gesondert Beachtung. Zeichen größter Ängstlichkeit und Unruhe und sogar Delirien bemerkt man auch bei mittelschwerer Variola auf dem Höhepunkt des Pustelprozesses, und man hat sie ebenfalls auf toxische Einflüsse zurückgeführt. Es ist wohl richtiger, wenn wir sie als die durchaus normalen psychischen Reaktionen des Kranken auf die quälende Bedrohung aller Lebensfunktionen auffassen.

Lymphdrüenschwellungen sind bei den Pocken eine regelmäßige Erscheinung. Zervikal- und Inguinaldrüsen sieht man schon vor dem Pustellexanthem vergrößert und schmerzhaft. Bei sekundärer Infizierung schwellen sie noch weiter an, auch andere Drüsenbezirke werden erfaßt. Die Milz ist nicht immer palpabel, doch bei genauer Untersuchung kann man eine leichte Vergrößerung fast immer nachweisen. Auch die Leber ist etwas angeschwollen, doch sind die Befunde an beiden Organen nicht sehr erheblich. Es kommt ihnen vor allem in endemischen Pockengebieten keine spezifische Bedeutung zu, weil bei der Verbreitung tropischer Infektionen auch eine latente Malaria oder andere Krankheiten Ursache einer Milz- oder Leberschwellung sein können.

Als Zeichen der Knochenmarksreizung erscheinen im späteren Verlauf hin und wieder kernhaltige Erythrozyten, ferner tritt bei den schweren Infektionen die zunehmende Anämie in den Vordergrund.

Ein Charakteristikum vieler Viruskrankheiten ist die anfängliche Verminderung der Leukozyten. Auch bei der Vakzineinfektion finden wir dieses Phänomen. Nach *Schmitz* setzen bei der Variola Leukopenie und Lymphozytose bereits im Initialstadium ein. Die später auftretende Leukozytose steigere sich, begleitet von einer Monozytose, während die Lymphozyten nach 4 Wochen wieder Normalwerte erreichten. In den wenigen Fällen, wo uns bei der Variola eine Blutkontrolle schon zu Beginn der Initialphase möglich war, bewegten sich die Leukozytenwerte im normalen Bereich. Mit Beginn des Exanthems stieg die Zahl der weißen Blutkörperchen aber regelmäßig auf etwa 12 000 bis 15 000 an. Sehr typisch war dabei der Formenreichtum des Differentialbildes. Die während der ganzen Krankheit bestehende, absolute und relative Lymphozytose hat *Kämmerer* bereits 1910 beschrieben und sie neuerdings mit den Lymphozytenbildern bei anderen Virusinfektionen verglichen.

Moeschlin hat auf die Vermehrung der Lymphozyten bei verschiedenen Viruserkrankungen aufmerksam gemacht und sie mit dem Befall des retikulo-endothelialen Systems in Verbindung gebracht. Er faßt die Lymphozytose als spezifische Abwehrreaktion dieses Systems auf, dessen Zellen fließende Übergänge zu Plasmazellen und Lymphozyten zeigen. An Hand des Blutbildes bei der Grippe weisen *Siedr* und *Schneider* auf die Vermehrung lymphoider Zellen hin, welche den Plasmazellen nahestehen. Nach diesen Autoren berechtigen die sehr gleichartigen Befunde bei verschiedenen Viruskrankheiten, diese in den Begriff der lymphotropen Virusinfektionen einzuordnen, wozu sie z. B. Drüsenfieber, Virushepatitis, Herpes zoster, Stomatitis ulcerosa, Viruspneumonie, Virusmeningitis, Masern und Rubeola rechnen. Wie *Kämmerer* mit Recht hervorhebt, ist bei keiner anderen Virusinfektion die Lymphotropie so ausgeprägt wie bei den Pocken, und die Beteiligung der lymphozytären Organe spiegelt sich im weißen Blutbild wider.

Eine starke Variation der Lymphozyten in Gestalt und Größe ist schon *Friedemann* aufgefallen. Er stellte großzellige Formen am Anfang und kleinzellige Lymphozyten gegen Ende der Infektion fest. Neuere Untersuchungen aus dem Korea-Krieg von *Sievertson* und anderen bestätigen diese Befunde. Ersterer Autor macht auch auf die starke Variation im Grad der Färbung von Kern und Zytoplasma aufmerksam. Das Knochenmark zeigte eine myeloide Hyperplasie und eine Linksverschiebung. Die Lymphozytose bei Variola ist eine spezifische Reaktion auf den Erreger und nicht etwa auf eine eitrige Sekundärinfektion, denn sie tritt schon sehr frühzeitig vor Ausbildung des Exanthems auf. Sie ist begleitet von einer Vermehrung lymphoidzelliger Elemente, auch Plasmazellen werden häufiger bemerkt. Eine Vermehrung der Monozyten ist im Gegensatz zu den Ergebnissen früherer Autoren kein konstantes Merkmal, wir sehen sie aber bei schweren Verläufen. In gleicher Weise lag auch die Anzahl der Eosinophilen bei einigen unserer

Fälle über der Norm. Zur Kritik unserer eigenen Zahlen wie auch der Werte anderer Autoren müssen wir aber einwenden, daß die Beobachtungen aus dem asiatischen und afrikanischen Raum stammen. Die dort verbreiteten, latenten Wurminfektionen erschweren die Beurteilung solcher Befunde.

In Tabelle 15 sind die Blutbilder des Krankheitsfalles Nr. 3 (Abb 35) aus der Heidelberger Epidemie aufgeführt. Es wurde eine Stichprobe vom Beginn, aus der Mitte der Eruptionsphase und aus der Zeit kurz vor dem Tode ausgewählt.

Tabelle 15:
Blutbilder bei Variola (schwerer Verlauf)

Krankheitstag Datum	2. 17.12.	11. 26 12.	18. 2.1.	Normal- werte
Erythrozyten	4,4 Mill.	4,38 Mill.	3,64 Mill.	
Leukozyten	8300	17900	7100	4000—8000
Eosinophile	200	700	—	100—400
Stabkernige	2600	6700	2700	100—400
Segmentkernige	3500	3300	100	2300—5000
Lymphozyten	600	1400	2700	1200—2500
Monozyten	1100	2100	200	100—500
Plasmazellen	—	500	—	—
Lymphoide Zellen	—	2800	1100	—
Myelozyten	—	—	300	—

Schwere Krankheitsverläufe haben im allgemeinen die ausgeprägteren Veränderungen, doch gibt es keine Gesetzmäßigkeit. Wir finden auch einmal sehr starke Abweichungen vom Normalbild bei leichter Erkrankung oder nicht veränderte Werte bei starker Pustelaussaat. Als ungefähre Regel kann gelten, daß die Leukozytose noch in der Initialphase einsetzt und bis spät in die Rekonvaleszenz hinein bestehenbleibt, wenn nicht, wie bei letalem Ausgang, eine Erschöpfung des leukopoetischen Apparates zum Absinken der Werte führt. Bei den Lymphozyten, bei den lymphoiden Zellen und den Monozyten ist die Schwankungsbreite geringer als bei den Leukozyten. Die Lymphozytose tritt etwas später als die Leukozytose auf. Man bemerkt sie zwischen dem 3 und 5 Krankheitstag. Auch lymphoide Zellen und Plasmazellen

der weißen Blutkörperchen noch im präpustulösen Stadium einsetzt

Die *Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit* ist uncharakteristisch. Sie steigt im Laufe der Erkrankung an und erreicht besonders bei eitrigen Komplikationen hohe Werte

Tabelle 16 enthält die Ergebnisse einiger *Elektrophoresekontrollen*. Die Albumine sind durchweg erniedrigt und die α -Globuline eindeutig vermehrt. Auch die Werte der γ -Globuline liegen etwas über der Norm. Diese Konstellation entspricht dem Typus, wie man ihn bei schweren akuten Entzündungen findet. Signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Krankheitsformen sind nicht erkennbar.

Tabelle 16.
Elektrophoresebefunde bei Variola

Patient Alter Geschl.	Kr- tag	Alb Rel %	Globuline (Rel. %)				Lipoproteine (Rel. %)				Glukoproteine (Rel. %)				
			α_1	α_2	β	γ	α_1	α_2	β	γ	Alb	α_1	α_2	β	γ

Mittelschwere Variola

Nr. 82 12 J. m.	1	42,0	6,1	14,5	8,7	29,8						7,9	26,4	31,9	13,0	19,8
Nr. 84 23 J. m.	2	43,0	9,6	17,7	8,2	21,5	26,3		42,5	31,5		2,7	25,8	41,3	17,8	12,4
Nr. 90 24 J. m.	5	44,1	11,5	11,3	10,9	22,2						3,9	37,4	20,8	20,1	17,8
Nr. 85 35 J. m.	5	44,0	5,2	14,9	10,5	25,3	15,4		50,3	34,8		12,2	19,3	44,7	23,7	

Schwere Variola

Nr. 88 19 J. m.	4	36,8	10,3	16,1	10,2	26,6	3,9	9,7	46,2	40,1		3,0	25,9	41,0	13,8	16,4
Nr. 87 22 J. m.	1	45,5	8,4	9,7	10,3	26,1						7,4	22,4	34,6	18,1	17,5

Schwere Variola — hämorrhagische Form

Nr. 80 27 J. w.	3.	32,1	8,9	22,8	18,2	18,0	13,0		46,0	41,0		5,4	26,4	27,1	24,4	16,7
Nr. 91 21 J. m.	4	30,4	8,4	9,8	32,1	19,2	8,7	8,7	53,6	29,6		2,4	27,8	14,1	43,9	11,8
Nr. 89 25 J. w.	III	33,0	10,1	22,5	8,1	26,4	12,3	15,8	36,8	35,1		1,8	24,0	47,4	12,2	14,1

Auch die Werte der *Glukoproteine* entsprechen dem „Entzündungsbild“. Bei den *Lipoproteinen* fällt eine Verminderung der am α -Globulin gebundenen Fette auf. Da Normalwerte aus dieser indischen Bevölkerungsgruppe nicht zur Verfügung stehen, kann nicht entschieden werden, wie weit alimentäre Einflüsse hier mit eine Rolle spielen.

Über eine positive *Kahn-Reaktion*, die während der Infektion auftritt, berichteten kürzlich *Collard und Evans*. Die Reaktion wird nach 6–7 Monaten wieder negativ.

Der *Urinbefund* ist bei der Variola nicht typisch. Er spiegelt in den Eiweiß- und Chloridwerten die jeweilige Phase des Krankheitsprozesses wider.

Im Stadium der Hautmanifestation entspricht die Schwere des Verlaufes der Dichte der Pustelaussaat. Berechnen wir die Ausdehnung eines mittelschweren Variolaexanthems nach der von *Wallace* (1951) für die Berechnung einer Verbrennung aufgestellten „*Neunerregel*“, so ergibt sich, daß etwa 15–20 % der Körperoberfläche befallen sind, auch wenn wir unterstellen, daß vorhandene Hautinseln noch normal funktionieren. Beim kindlichen Organismus wirkt sich dieser Prozentsatz belastender aus als beim Erwachsenen, da hier das Verhältnis von Körperoberfläche zu Körpergewicht stark zugunsten der Körperoberfläche verschoben ist. Die Auswirkung eines solchen Variolaexanthems können wir in gewisser Beziehung mit den Folgen einer Verbrennung vergleichen. Die erkrankten Hautbezirke sind außer Funktion gesetzt. Es kommt zu Nekrosen, zu einer erhöhten Kapillarpermeabilität und zu einer Veränderung der Blut- und Lymphzirkulation im erkrankten Gewebe. Auch den Eiweißabbauprodukten und der Resorption toxischer Stoffe müssen wir eine Rolle zusprechen, obgleich Natur und Bedeutung dieser hypothetischen Toxine noch völlig ungeklärt sind.

In der Literatur finden sich nur wenig Angaben über den *Eiweiß- und Elektrolythaushalt* bei der Variola. *Leroux* und Mitarbeiter stellten elektrophoretisch ebenfalls eine Vermehrung der α -Globuline im Blut bei den schweren Erkrankungen fest. Auch nach *Jangredi* sinkt der Albuminspiegel ab, während die Globuline leicht ansteigen – was auf ihre Bedeutung für die Immunisierung hinweise. Nach dem gleichen Autor sind auch die Serumfällbarkeitsproben verändert. Das Weltmannband zeigt im Eruptionsstadium eine Verkürzung, später eine Verlängerung. Die Blut-Lipase-Werte gehen zu Beginn der Erkrankung etwas herunter, bleiben aber dann konstant. Nur beim Hinzutreten von Komplikationen sinken sie weiter ab.

Bei mittelschwerer und schwerer Variola ist die *Energiebilanz* in der Regel negativ. Ursache kann allgemeiner Nahrungsmangel in Hungergebieten sein. Meist fehlt es aber an der adäquaten Zufuhr, weil der Patient bei Vorliegen schwerer Schleimhautprozesse die Nahrung nicht mehr aufnehmen kann. Auch der Eiweißverlust in den bei konfluierenden Pusteln oft sehr großen Wundgebieten und der vermehrte Abbau sind von Bedeutung. Es ist möglich, daß auch andere Faktoren an der Störung des Eiweißhaushaltes beteiligt

sind Hierüber fehlen Angaben, und wir können nur in Analogie zu den Verhältnissen bei anderen Aggressionen auf den menschlichen Organismus auf ein Stress-Syndrom und Beteiligung der Nebennierenrinde schließen. Diese Beeinträchtigung der Stoffwechselvorgänge wirkt sich stark auf das Allgemeinbefinden des Patienten aus. Die Erniedrigung des Körpergewichtes bis zum Zustand der Kachexie wie auch die Udemneigung durch die Verminderung des kolloid-osmotischen Druckes im Plasma dürfen wir darauf zurückführen.

Weitere Folgen für den Organismus entstehen aus den Veränderungen des Wasserhaushaltes. Durch Flüssigkeitsverlust im Entzündungsgebiet wie auch durch die lokale Udembildung vermindert sich die zirkulierende Blutmenge. Es entwickelt sich ferner eine Retention von Natrium und Chlor (Rooyen und Rhodes). Über die Kalium- und Phosphorbilanz fehlen bis jetzt Angaben. Zur Veränderung des Elektrolytstoffwechsels trägt in erster Linie die ungenügende Flüssigkeitsaufnahme bei. Bei erheblicherer Beteiligung der Schleimhäute verweigert der Patient nicht nur die feste Nahrung, sondern auch das Trinken. Abgesehen von der Möglichkeit toxischer Einwirkung schon zu Beginn der Krankheit, kann sich durch die mangelnde Flüssigkeitszufuhr eine Nierenschädigung und eine Oligurie oder Anurie einstellen.

4. Das Stadium der Abheilung (Tafel X—XIV)

Im allgemeinen hat der Pockenausschlag am 8. Tage mit der Suppuration seine volle Ausprägung erreicht. Man rechnet damit, daß diese Phase etwa 3–5 Tage anhält. Genauere Beobachtung ergibt, daß der Heilungsvorgang aber schon einsetzt, bevor dies noch am Pustelbild sichtbar wird. Er kündigt sich durch ein Nachlassen der schmerzhaften Hautspannung an. Der Kranke

entstellten Gesichtszüge des Patienten nehmen wieder ihre normale und individuelle Beschaffenheit an.

Als wichtigste Erleichterung wird in dieser Zeit die Abschwellung der Schleimhäute empfunden. Die Augen können wieder geöffnet werden, die Nase wird durchgängig, die so quälende Schwellung im Munde und im Rachen sowie die Schluckbeschwerden bessern sich. Gleichzeitig geht das Fieber zurück und sinkt in einigen Tagen, wenn nicht Komplikationen eintreten, auf normale Werte bedrohen, wieder

Unruhe und Schlaflosigkeit, die Kopfschmerzen und insbesondere die Kreuzschmerzen schwinden, der Appetit nimmt zu, und der Patient entwickelt den Heißhunger und die Euphorie des von schwerer Krankheit Genesenden.

Fast unbemerkt hat sich in diesen Tagen das Pustelbild auf der Haut verändert. Ein Teil der Pusteln platzt unmittelbar nach der Reifung. Dies geschieht von selbst, besonders an den konfluierenden Partien, oder wird mechanisch verursacht durch den Druck und die Reibung an den Ausliegestellen. Der purulente Inhalt verschmiert sich, trocknet ein und verbreitet einen widerlichen Geruch. Aus dem dünnen, gelblichen Überzug wird schließlich eine festhaftende, dunkelbraune Kruste. Wird sie vorzeitig abgeschauert, so überzieht sich die Wundfläche erneut mit dem verhärtenden Sekret, und dieser Vorgang kann sich mehrmals wiederholen, bis schließlich die Aushheilung beendet ist. Sekundärinfektionen stellen sich bei schlechten hygienischen Verhältnissen fast immer ein und komplizieren den Heilungsvorgang dieser offenen Geschwüre. Bei einem anderen Teil der Pusteln bleibt die Blasen- decke erhalten, und der Inhalt wird langsam resorbiert. Man erkennt dies an dem Weicherwerden der Effloreszenzen, und beim Anstechen tritt nur mehr wenig, eingedickter Inhalt aus. Die Verkrustung setzt vom Pockennabel aus ein und schreitet rasch zur Peripherie fort. Schließlich liegt eine schwärzliche, runde Borke, welche in ihrer Größe dem Umfang der ursprünglichen Blase entspricht, tief eingebettet in der Haut.

Die Abtrocknung des Pockenexanthems vollzieht sich in der Reihenfolge seiner Entstehung, also zuerst am Kopf, um dann langsam die übrigen bevorzugten Körperstellen zu erfassen. Sehen wir im Gesicht ein Nachlassen der Schwellung und eine beginnende zentrale Verkrustung einzelner Pusteln, so kann an den Extremitäten der Entzündungsprozeß noch in voller Blüte stehen. Im allgemeinen ist 8 bis 10 Tage nach der Pustelreife, d. i. zwischen der 3. und 4. Krankheitswoche, das Stadium der Verkrustung beendet. Die Abstoßung der Borken nimmt aber noch erhebliche Zeit in Anspruch. Sie wird gefördert durch den zunehmenden Juckreiz, welcher den Patienten bald zu quälen beginnt und zu mehr oder weniger unbeherrschtem Kratzen veranlaßt. Die kleinen schwarzen, meist linsengroßen Plättchen finden sich auf dem Bettlaken, und je nach Ausdehnung des Pockenexanthems ist es eine ansehnliche Menge hochinfektiösen Krustenmaterials, das sich dann täglich ansammelt. Wie bei einer Dermatitis exfoliativa gehen von den Stellen, wo ein konfluierendes Exanthem gesessen hat, ganze Haut- fetzen ab. Auch die zwischen den Pockeneffloreszenzen liegenden, scheinbar gesunden Hautbezirke zeigen besonders an den vorher ödematösen Stellen eine kleinförmige Abschuppung. Im allgemeinen ist der Ablagerungsprozeß in der 5. und 6. Krankheitswoche, vom Beginn des Initialstadiums an gerechnet, zu Ende. Schwierigkeiten bereitet nur ein starker Pustelbefall an der *Vola manus* und der *Planta pedis*. Die harten und sehr schmerzhaften Krusten sind hier in der dicken Epidermis wie eingemauert. Sie fallen nicht von selber ab, sondern müssen einzeln herausgeschält werden. War es ein konfluierendes Exanthem, stößt sich die Haut der ganzen Fußsohle oder des ganzen Handtellers ab, eine gefürchtete Erscheinung, weil es dann noch viele Wochen dauert, bis der Patient wieder laufen und seiner Arbeit nachgehen kann.

Außerst schmerzhaft ist das Stadium der Verkrustung, wenn Pockeneffloreszenzen unter dem Finger- oder Zehennagel entstanden sind. Das befallene Glied entzündet sich schon im Suppurationsprozeß, und eine Entfernung der Krustenmassen ist meist nur unter Verlust des Nagels möglich. Diese Lokalisation unter den Nägeln ist gar nicht so selten. Sie war in der älteren Literatur bekannt, von den neueren Autoren wird sie aber nur von Rooyen und Rhodes erwähnt.

Wo an der behaarten Kopfhaut eine Pustel gesessen hat, fallen die Haare aus. Auch die Augenbrauen können verlorengehen. Totaler Haarausfall ist selten. Die Haare sehen aber wie zerfressen aus, und die kleinen Haardefekte zeugen noch lange von der durchgemachten Infektion.

Die nach dem Abfall der Krusten zurückbleibenden Hautveränderungen entsprechen der Schwere des lokalen Prozesses. Die früheren Berichte, die immer wieder übernommen wurden, sprechen von zurückbleibenden pigmentierten Narben. Diese Pigmentierung konnten wir in unserem eigenen Krankengut nie erkennen. Im Gegenteil, die nach Abfall der Borke neugebildete Hautstelle ist anfangs pigmentlos, was man besonders auf der farbigen Haut leicht sehen kann. Bei weißer Haut sind diese Stellen etwas hyperämisch und täuschen somit ein Kolorit vor. Nach einiger Zeit läßt diese Rötung nach, und die Blässe dieser Hautbezirke tritt deutlicher hervor. Nach Monaten entwickelt sich wieder das normale Hautpigment, und die Reste des Exanthems verschwinden damit vollständig.

Im Gegensatz zur landläufigen Ansicht hinterläßt der Pockenausschlag nur dort Narben, wo der Krankheitsprozeß tiefer in das Korium vordringen konnte. Dies ist vor allen Dingen, wie Bras gezeigt hat, im Gesicht der Fall, weil dort durch die zahlreichen Talgdrüsen das subepidermale Gewebe erfaßt wird. Der entstehende Defekt wird vom Granulationsgewebe ausgefüllt, das sich später dann retrahiert und in das definitive Narbengewebe übergeht. Die Narben entsprechen der Größe der Pusteln, zeigen einen blassen, glänzenden Farbton und haben ein strahliges Gefüge, ähnlich dem Aussehen einer Erstimpfnarbe. Je nach der Dichte der Anordnung entstellen die Narben sehr stark. Seit alter Zeit waren diese Folgen der Pocken besonders gefürchtet.

5. Komplikationen und Nachkrankheiten

In der älteren Literatur nimmt die sekundäre bakterielle Infektion im Verlauf der Pocken einen breiten Raum ein, ja die Mitwirkung bakterieller Organismen wird als wesentlich für das Zustandekommen der krankheitstypischen Erscheinungen angesehen. Wir haben bereits dargelegt, daß diese Ansicht unrichtig ist, da sich die Symptomatik der Variola unter antibiotischer Therapie nicht ändert. Die mannigfachen Möglichkeiten bakteriell verursachter Komplikationen spielen aber in den schlechten hygienischen Verhältnissen der Endemiegebiete nach wie vor eine große Rolle und müssen darum entsprechend berücksichtigt werden.

Es bedarf keiner Erklärung, daß die Zerstörung der schützenden Oberflächenbezüge sowohl auf der *Haut* als auch auf den Schleimhäuten zahlreiche Eintrittspforten für Staphylokokken, Streptokokken und andere pathogene Mikroorganismen schafft. Bakterielle Prozesse entwickeln sich darum auf der Haut vorzugsweise im Suppurationsstadium, wenn die Pusteldecke einreißt. Man sieht Erysipele, Furunkel und Abszesse bis zu tiefgreifenden Phlegmonen. Gefürchtet ist besonders der *Decubitus*, der an den aufliegenden Körperteilen sich bei den desolaten Fällen fast immer einstellt.

Die Prozesse an den *Augen* stehen in Beziehung zur Pustelentwicklung auf der Haut. Erscheinen Effloreszenzen an den Lidrändern und Konjunktiven (Tafel VII), so kommt es zur Konjunktivitis, die eine Keratitis und Iritis und schließlich eine Panophthalmie nach sich ziehen kann. Augendefekte und Erblindung als Pockenfolge sind in Afrika und Indien keineswegs sehr selten.

Eine größere Bedeutung als auf der Haut hat die Sekundärinfektion auf den *Schleimhäuten*. Die frühe Zerstörung der Oberfläche bringt es mit sich, daß die bakterielle Entzündung dem variolösen Prozeß als Schrittmacher ohne erkennbaren Übergang unmittelbar folgt. Die Schleimhautaffektion ist also bereits auf ihrem Höhepunkt angelangt, bevor noch der Hautausschlag in das Stadium der Suppuration eingetreten ist. Die Möglichkeiten der Schleimhautbeteiligung sind zahlreich, und sie wurden schon, als zum normalen Bild gehörig, in den vorhergehenden Kapiteln besprochen.

Als eine selbständige Erkrankung muß der schwere *pneumonische* Prozeß angeführt werden. Er entwickelt sich aus der regelmäßig vorhandenen Beteiligung der oberen Respirationswege. Es ist bemerkenswert, daß *Bras* noch im 14. % seiner Fälle eine schwere Bronchopneumonie als direkte oder indirekte Todesursache feststellen konnte, obwohl zum Teil bereits eine Behandlung mit Antibiotika erfolgt war. Eine Aufteilung seiner Tabelle von 177 Fällen ergibt allein 27 leichte Bronchopneumonien, 24 schwere Prozesse, darunter 11 Aspirationspneumonien und 3 Lungenabszesse. Für eine nicht geringere Lungenbeteiligung sprechen unsere klinischen Erfahrungen gelegentlich einer Epidemie im Jahre 1958 in Bombay. Auch hier wurde bei einem Teil der Fälle antibiotische Therapie angewandt, ohne daß es gelungen wäre, die Sekundärinfektion gänzlich zu beherrschen. Es bedarf keiner Erwähnung, daß unter schlechten Bedingungen der Anteil der Lungenprozesse entsprechend ansteigt.

Zu den Schleimhautkomplikationen müssen wir auch die Erscheinungen am *Gehörapparat* rechnen. Es handelt sich weniger um einen variolösen Prozeß, als um die Folgen eines eitrigen Tubenkatarrhs, der sich an die Rachenaffectation anschließt. Akute und später chronische Otitis media bleiben nicht aus. Letztere überdauert dann die Variola erheblich.

Obgleich die autoptischen Befunde am *Herzen* recht spärlich sind, werden kardiale Symptome in der Klinik selten vermißt. Die toxisch bedingte Myo-

karditis rechnen wir zum normalen Bild der Variola. Auch die interstitielle Herdnephritis gehört dieser Krankheitsphase an und tritt nicht als eigene Komplikation hervor. Davon scharf zu trennen sind die selteneren *septischen Prozesse*, welche sich auf dem Boden einer bakteriellen Allgemeininfektion entwickeln und dann den späteren Krankheitsverlauf komplizieren. Nicht nur Herz oder Niere, auch andere Organe wie Milz, Leber usw. können davon betroffen sein und dann durch eine entsprechende Symptomatik in den Vordergrund treten.

Eine besondere Bedeutung haben die *Knochen- und Gelenkerkrankungen* im Gefolge der Variola (Tafel XXIX). In der älteren Literatur entdecken wir bereits einige Hinweise. *Petzholdt* spricht von Entzündungen der Gelenke, Steifheiten und vollkommener Ankylose. *Chiari* fand diese Komplikation in 72 % aller untersuchten Fälle; demgegenüber konnte aber *Bras* unter seinen Autopsien die Osteomyelitis variolosa nicht ein einziges Mal bestätigen. In den letzten Jahren haben aber wieder mehrere Autoren die Rolle der osteoartikulären Folgezustände hervorgehoben (*Rivoalen, Martin, Wiersema, Chatterjee, Uellenga, Banerjee, Politzer, Bertcher*).

Den neueren Publikationen ist deshalb erhöhte Beachtung zu schenken, weil die Befunde meist durch Röntgenbilder belegt sind. Obwohl seit mehr als 50 Jahren Röntgenologie betrieben wird, ist dieses Fach in den Ländern mit endemischen Pockenherden erst seit etwa zwei Jahrzehnten vertreten. Diese jüngsten Arbeiten lassen nun erkennen, daß es zwei Arten von Gelenk- und Knochenkrankungen gibt: eine frühe Form, die wahrscheinlich virusbedingt ist, und eine Späterkrankung durch Sekundärinfektion.

Virusbefunde stehen bei den variolösen Knochen- und Gelenkerkrankungen noch aus. Es sei aber in diesem Zusammenhang eine Beobachtung von *Sewall* erwähnt (zitiert bei *Bertcher*), der eine Vaccinia-Osteomyelitis durch den Virusnachweis bestätigen konnte. Nach *Bertcher* unterscheidet sich die Frühform von der sekundär entstandenen Osteomyelitis purulenta durch die Bevorzugung der ersten Lebensjahre, durch den geringeren Grad der Knochenzerstörung und durch die Gutartigkeit des Ablaufes. Allerdings fehlen Beobachtungen über das spätere Knochenwachstum. Meist sind die Metaphysen und Epiphysen der Ellenbogengelenke, seltener der Kniegelenke symmetrisch betroffen. Andere Lokalisationen sind selten. Nach *Politzer* handelt es sich um eine den trophischen Gelenkprozessen, z. B. bei Syringomyelie, ähnelnde Mutilation der Gelenkkörper und um eine der Osteomyelitis verwandte Veränderung des Markraumes und des Periosts. Die Röntgenbilder zeigen eine Kombination von trophischen und entzündlichen Vorgängen. Der Beginn dieser Gelenk- und Knochenkrankung ist wahrscheinlich schon sehr früh anzusetzen, doch fällt bei den Kindern die Bewegungseinschränkung erst in der Rekonvaleszenz auf. Über die Häufigkeit dieser Komplikation existieren nur wenig Angaben. *Rivoalen* berichtet über 18 Fälle unter 283 Variolakranken. Es handelte sich um Kinder unter 6 Jahren,

bei denen eine starke Schwellung der Ellenbogen auftrat. Die Ausheilung war jedoch gut und in keinem Fall eine chirurgische Behandlung notwendig.

Eine andere Form der Gelenk- und Knochenkomplikationen sind die eitrigen Metastasen, welche hämatogen entstehen und sich durchweg erst ab der 4. Krankheitswoche bemerkbar machen. Sie sind monoartikulär, begleitet von hohem Fieber und starker Schwellung mit großer Schmerzhaftigkeit. Unter einem Krankengut von 550 Fällen fanden wir dreimal eine eitrige Gelenkentzündung. *Wiersema* stellte unter 2500 Pockenkranken siebenmal und *Chatterjee* unter 2341 Fällen zehnmal Gelenkaffektionen fest. Diese Komplikation ist also verhältnismäßig selten. *Bannerjee* teilt 21 Beobachtungen mit und weist auf die Notwendigkeit frühzeitiger antibiotischer Behandlung hin. Falls dies versäumt wird, treten irreparable, entstellende Spätveränderungen der betroffenen Gelenke auf.

Das zentrale wie auch periphere Nervensystem (Tafel XVI) ist bei den Pocken in mannigfaltiger Weise in Mitleidenschaft gezogen. Kopfschmerzen, Benommenheit oder Delirien können Ausdruck einer toxischen Schädigung sein. Anatomische Veränderungen des Zentralnervensystems müssen ihnen noch nicht zugrunde liegen. Nun machten viele der früheren Autoren auch auf Konvulsionen, auf Tetra- und Paraplegien, Neuritiden sowie auf psychische Alterationen als Variolafolge aufmerksam. *Dagnélie* und Mitarbeiter (zit. bei *Walther* und *Walther*) brachten eine Übersicht, die nicht daran zweifeln läßt, daß neurale Schädigungen bei den Pocken seit jeher vorgekommen sind und zum klinischen Bild der Krankheit gehören. Demgegenüber wurde von seiten der älteren Pathologen auf den Mangel an histologischen Befunden hingewiesen; und *Benda* (1927) lehnte das Vorkommen einer Erkrankung des ZNS bei Pocken ab.

Mit der Einführung neuerer histologischer Untersuchungsmethoden war ■ aber dann möglich, diesbezügliche Veränderungen besser zu erkennen, und damit gewinnen auch die älteren klinischen Berichte wieder an Gewicht. Obwohl die Zahl der in der Zwischenzeit durchgeführten histologischen Kontrollen, wie noch im Abschnitt über die pathologische Anatomie auszuführen sein wird, gering ist, müssen wir doch annehmen, daß die Zahl nervöser Komplikationen bei den Pocken größer ist, als die bisherigen Mitteilungen erkennen lassen. Die Seltenheit der Pocken im europäischen und amerikanischen Raum verhinderte die Forschung auf diesem Gebiet. In den endemischen Pockenländern fehlte ■ wiederum an den Wissenschaftlern. Auch erschwerten vielerorts Brauchtum und Religion das Arbeiten.

Als Inkubationszeit der neuralen Störungen wird der 1-8 Tag nach Ausbruch des Exanthems angegeben. Wilson und Waltherd) stellten bei 6 4 19 Fällen Pockeneruption fest. Die Pockeneruption ist die Ursache der Annahme, dass die Pockeneruption die Ursache der Störung ist. Die Pockeneruption ist die Ursache der Störung.

gibt es, in Analogie zur Vakzination, noch eine *postvariolöse Enzephalomyelitis*, die erst später erscheint und welche dem Formenkreis der *para-infektösen Erkrankungen des Zentralnervensystems* zuzuordnen ist. Wie bei anderen Infektionen, z. B. bei der Mumps, müssen wir darum auch bei den Pocken mit zwei Arten neuraler Schäden rechnen: einer *Frühform*, welche den akuten Prozeß begleitet, und einer *Spätform*, die erst nach einem Intervall auftritt.

Das klinische Bild der *Pockenenzephalomyelitis* ist sehr mannigfaltig und zeigt alle Symptome einer zerebralen und medullären Schädigung. Die *Myelitis* ist am häufigsten und durch das Auftreten von schlaffen Paraplegien und Quadriplegien, motorischen und sensiblen Störungen gekennzeichnet. Sie verläuft meist tödlich. Auch eine *bulbare Form* der Erkrankung kommt vor. In neuerer Zeit hat Kromer über 10 Fälle berichtet. Die eigentliche *Pockenenzephalitis* zeigt das bekannte bunte Syndrom mit allgemeiner Muskelschwäche, spastischen Paresen, choreatischen und athetotischen Bewegungsstörungen, Ataxie und Tremor. Schließlich ist noch eine *Pockenpolyneuritis* zu erwähnen. Einzelne Nervengebiete, wie *Facialis*, *Axillaris* usw., können gesondert befallen sein.

Eine Zusammenstellung der älteren Literatur über die neuralen Komplikationen bei der *Variola* bringen Roozen und Rhodes, die letzte zusammenfassende Arbeit stammt von Walthard und Walthard.

Nicht zu diesem Formenkreis zählen neurale Symptome, welche durch *Sekundärinfektionen* entstehen. So können sich septische Metastasen auch einmal im Gehirn lokalisieren und dann Erscheinungen verursachen. Diese Folgezustände gehören aber dann zum klinischen Bild der späteren Krankheitsperiode und treten nicht vor der 3—4. Woche auf.

Von den sonstigen Folgezuständen wurden die Störungen am männlichen und weiblichen *Genitalapparat* schon erwähnt. Sie treten nur bei eitrigen Prozessen als selbständige Nachkrankheit stärker in Erscheinung. Bei Graviden kann es zum Abortus oder zur Frühgeburt kommen. Jochmann gibt dieses Ereignis in 30—40% der Fälle an.

At. G. v. f. 1 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100. ne be-
drüsen

Schließlich sei noch auf die zahlreichen *interkurrenten Infektionen* hingewiesen, welche die Rekonvaleszenz der *Variola* komplizieren können. Eine Herabsetzung der Resistenz ist der ganzen Pockengruppe eigen. Auch bei der Erstimpfung besteht eine gewisse Immunität, die aber nach ungefähr 3 Jahren allein schon

Folge der vermehrten Exposition, sondern auch der Widerstandslosigkeit des Organismus. Auch das Aufflackern tuberkulöser Prozesse, die in der Vergangenheit öfter beschrieben wurden, läßt sich durch die eingetretene Resistenzminderung erklären.

bei denen eine starke Schwellung der Ellenbogen auftrat. Die Ausheilung war jedoch gut und in keinem Fall eine chirurgische Behandlung notwendig.

Eine andere Form der Gelenk- und Knochenkomplikationen sind die *citrigen Metastasen*, welche hämatogen entstehen und sich durchweg erst ab der 4. Krankheitswoche bemerkbar machen. Sie sind monoartikulär, begleitet von hohem Fieber und starker Schwellung mit großer Schmerzhaftigkeit. Unter einem Krankengut von 550 Fällen fanden wir dreimal eine citrige Gelenkentzündung. *Wiersema* stellte unter 2500 Pockenkranken siebenmal und *Chatterjee* unter 2341 Fällen zehnmal Gelenkaffektionen fest. Diese Komplikation ist also verhältnismäßig selten. *Bannerjee* teilt 21 Beobachtungen mit und weist auf die Notwendigkeit frühzeitiger antibiotischer Behandlung hin. Falls dies versäumt wird, treten irreparable, entstellende Spätveränderungen der befallenen Gelenke auf.

Das *zentrale wie auch periphere Nervensystem* (Tafel XVI) ist bei den Pocken in mannigfaltiger Weise in Mitleidenschaft gezogen. Kopfschmerzen, Benommenheit oder Delirien können Ausdruck einer toxischen Schädigung sein. Anatomische Veränderungen des Zentralnervensystems müssen ihnen noch nicht zugrunde liegen. Nun machten viele der früheren Autoren auch auf Konvulsionen, auf Tetra- und Paraplegien, Neuritiden sowie auf psychische Alterationen als Variolafolge aufmerksam. *Dagnélie* und Mitarbeiter (zit. bei *Walther* und *Walther*) brachten eine Übersicht, die nicht daran zweifeln läßt, daß neurale Schädigungen bei den Pocken seit jeher vorgekommen sind und zum klinischen Bild der Krankheit gehören. Demgegenüber wurde von seiten der älteren Pathologen auf den Mangel an histologischen Befunden hingewiesen; und *Benda* (1927) lehnte das Vorkommen einer Erkrankung des ZNS bei Pocken ab.

Mit der Einführung neuerer histologischer Untersuchungsmethoden war es möglich, die neurale Schädigung bei den Pocken besser zu erkennen und das Ausmaß der Schädigung zu bestimmen.

wie noch im Abschnitt über die pathologische Anatomie auszuführen sein wird, gering ist, müssen wir doch annehmen, daß die Zahl nervöser Komplikationen bei den Pocken größer ist, als die bisherigen Mitteilungen erkennen lassen. Die Seltenheit der Pocken im europäischen und amerikanischen Raum verhinderte die Forschung auf diesem Gebiet. In den endemischen Pockenländern fehlte es wiederum an den Wissenschaftlern. Auch erschwerten vielerorts Brauchtum und Religion das Arbeiten.

Als Inkubationszeit der neuralen Störungen wird der 1—8. Tag nach Ausbruch des Exanthems angegeben. *Wilson* und *Ford* (zit. bei *Walther* und *Walther*) stellten bei 6 von ihren 10 Fällen die Symptome bereits vor der Pockeneruption fest. Die Affinität der Pockenviren zum Nervensystem berech-

gibt es, in Analogie zur Vakzination, noch eine *postvariolöse Enzephalomyelitis*, die erst später erscheint und welche dem Formenkreis der *para-infektiösen Erkrankungen des Zentralnervensystems* zuzuordnen ist. Wie bei anderen Infektionen, z. B. bei der Mumps, müssen wir darum auch bei den Pocken mit zwei Arten neuraler Schäden rechnen: einer Frühform, welche den akuten Prozeß begleitet, und einer Spätform, die erst nach einem Intervall auftritt.

Das klinische Bild der Pockenenzephalomyelitis ist sehr mannigfaltig und zeigt alle Symptome einer zerebralen und medullären Schädigung. Die Myelitis ist am häufigsten und durch das Auftreten von schlaffen Paraplegien und Quadriplegien, motorischen und sensiblen Störungen gekennzeichnet. Sie verläuft meist tödlich. Auch eine *bulbare Form* der Erkrankung kommt vor. In neuerer Zeit hat Kromer über 10 Fälle berichtet. Die eigentliche Pockenenzephalitis zeigt das bekannte bunte Syndrom mit allgemeiner Muskelschwäche, spastischen Paresen, choreatischen und athetotischen Bewegungsstörungen, Ataxie und Tremor. Schließlich ist noch eine *Pockenpolyneuritis* zu erwähnen. Einzelne Nervengebiete, wie Facialis, Axillaris usw., können gesondert befallen sein.

Eine Zusammenstellung der älteren Literatur über die neuralen Komplikationen bei der Variola bringen Roozen und Rhodes, die letzte zusammenfassende Arbeit stammt von Walther und Walther.

Nicht zu diesem Formenkreis zählen neurale Symptome, welche durch *Sekundärinfektionen* entstehen. So können sich septische Metastasen auch einmal im Gehirn lokalisieren und dann Erscheinungen verursachen. Diese Folgezustände gehören aber dann zum klinischen Bild der späteren Krankheitsperiode und treten nicht vor der 3–4. Woche auf.

Von den sonstigen Folgezuständen wurden die Störungen am männlichen und weiblichen *Genitalapparat* schon erwähnt. Sie treten nur bei eitrigen Prozessen als selbständige Nachkrankheit stärker in Erscheinung. Bei Graviden kann es zum Abortus oder zur Frühgeburt kommen. Jochmann gibt dieses Ereignis in 30–40% der Fälle an.

Als Spätfolge des Hautausschlages wird über eine Neigung zu *Akne* berichtet. Die narbigen Veränderungen der Ausführungsgänge der Talgdrüsen begünstigen offenbar das Auftreten dieser chronischen Hautkrankheit.

Schließlich sei noch auf die zahlreichen *interkurrenten Infektionen* hingewiesen, welche die Rekonvaleszenz der Variola komplizieren können. Eine Herabsetzung der Resistenz ist der ganzen Pockengruppe eigen. Auch bei der Erstimpfung besteht eine erhöhte Empfänglichkeit für einen Zeitraum von ungefähr 3 Wochen. Bei der Variola fehlen exakte Beobachtungen. Doch sind allein schon die obenbeschriebenen eitrigen Komplikationen nicht nur eine Folge der vermehrten Exposition, sondern auch der Widerstandlosigkeit des Organismus. Auch das *Aufflackern tuberkulöser Prozesse*, die in der Vergangenheit oft beschrieben wurden, läßt sich durch die eingetretene Resistenzminderung erklären.

6. Pathologische Anatomie

Die wesentlichsten Erkenntnisse auf dem Gebiete der Pathologie verdanken wir den älteren Autoren (zitiert bei Benda). Während der Epidemie 1871/72 konnten Wagner in Leipzig und Weigert in Breslau eine größere Zahl von Pockenleichen untersuchen. Die klassische Arbeit von Councilman, Magrath und Brinkerhoff entstand um die Jahrhundertwende während der Epidemie in Boston. Später hatten nur noch Koch und Wülfen Gelegenheit, in Bukarest 1918 Pockensektionen durchzuführen. Aus der gleichen Zeit stammt auch das Material von Benda. Dank den Erfolgen der Pockenschutzimpfung blieb späterhin das Beobachtungsmaterial aus, und das Studium der pathologischen Anatomie der Pocken kam in Europa und Amerika zum Stillstand. Obwohl die Seuche in manchen Gebieten Afrikas und Asiens endemisch ist und Tausende von Menschen ihr alljährlich zum Opfer fallen, fehlen neuere Untersuchungsergebnisse über die Pathologie der Pocken. Lediglich Bras hatte 1949 in Indonesien die Möglichkeit, ein größeres Material zu bearbeiten.

Die typischen Stadien der Variola sind in der älteren Literatur gut geschildert. Wenig wissen wir über die Frühformen der Krankheit. Unsere Ansichten über das Eindringen des Erregers und seine erste Vermehrung sind noch reine Hypothese. Auch die spezifischen Organveränderungen der Initialphase, deren Manifestation der Kliniker besonders in der Lunge vermutet, finden in den pathologisch-anatomischen Befunden noch keine rechte Stütze. In früherer Zeit hat man nicht darauf geachtet, aber auch der neuere Bericht von Bras gibt hierüber keine Auskunft. Beobachtungsmaterial aus dieser Krankheitsperiode fällt eben zu selten an. Von der zyklischen Allgemeininfektion „Variola“ kann der folgende Abschnitt darum nur die dem Pathologen zugänglichen Veränderungen beschreiben, welche der späteren Phase der Organmanifestation angehören. Wir lehnen uns dabei im wesentlichen an die Ausführungen von Bras an.

Der pathologisch-anatomische Befund bei den Pocken wird genau wie der Befund am Lebenden von den Effloreszenzen der Haut und der Schleimhäute beherrscht. Die am frühesten feststellbaren Veränderungen der Haut bestehen in einer Erweiterung der Kapillaren im Papillarkörper, gefolgt von einer Schwellung des Endothels. Das Lumen ist angefüllt mit mononuklearen Zellen, und eine perivaskuläre Infiltration mit Lymphozyten, Plasmozyten und Histozyten geht diesem Prozeß parallel.

Als charakteristisch für Variola unterschied Unna (1877) zwei Arten von Zellveränderungen: die *ballonierende Degeneration* und die *retikulierende Kolluvation*. Erstere ist mehr für die unteren Schichten der Epidermis typisch. Die Epithelien schwellen an, runden sich ab, verlieren die Verbindung untereinander und liegen wie ein Haufen „Ballons“ in einer interepithelialen Blase. Die Kerne werden größer und vermehren sich amitotisch. Innerhalb der Membran sind *Guarnieri'sche* Einschlusskörperchen zu finden.

allerdings nicht so regelmäßig wie früher beschrieben. In der oberen Zellschicht kommt es zur retikulierenden Degeneration mit Bildung kleiner Vakuolen, welche ihre Zellgrenzen verlieren und dann zusammenfließen. Durch Flüssigkeitseintritt aus der Umgebung entsteht ein allmählich größer werdender, mehrkammeriger Raum. Makroskopisch tritt der Prozeß als Papel in Erscheinung, die als „hirsekorngroßes“, konisches, derbes Knötchen sich über der unveränderten Haut erhebt. In die Spalten und Räume drängt sich mehr Exsudat, und rasch entwickelt sich aus der Papel die Pockenblase.

Seit jeher unterscheidet man bei der vollentwickelten Blase verschiedene Bauelemente. Die Decke besteht aus Zellen der Hornschicht mit Teilen der Keimschicht. Schon zu Beginn sieht man eine zentrale Einsenkung. Sie entspricht der makroskopisch sichtbaren Delle. Den Grund bilden noch Zellen des Korioms. Von Anfang an sind die im Zentrum einsetzenden degenerativen Vorgänge von lebhaften Epithelproliferationen der Peripherie begleitet. Es kommt dadurch zur Bildung eines Ringwalles, welcher die Blase von der umgebenden Haut abgrenzt (Abb. 32).



Abb. 32 Schnitt durch eine Pockenpustel. Höhlenbildung als Folge der retikulierenden Degeneration. Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Vergr. 143mal (Bras).

Abb. 32, 33 und 34 aus Bras, G. *The Morbid Anatomy of Smallpox*. *Documenta de Medicina Geographica et Tropica* Vol. 11, 1912, S. 302.
Verlag Documenta de Med. Geogr. et Trop. 57 Mauritskade, Amsterdam 8.

Durch sekundäre Einwanderung von Leukozyten entwickelt sich aus der Blase die Pustel. Da wir heute die Sekundärinfektion verhindern können, wissen wir, daß diese im Gegensatz zur Ansicht der alten Schule nicht not-

...ung ist. Die Zelloberfläche schmelzen ein, doch bleiben einige Zellstränge immer erhalten. Durch die Vermehrung des Inhalts verschwindet die Delle, die Pockendecke hebt sich, verdünnt sich infolge der Spannung und reißt schon bei geringster Verletzung ein. In dem dann folgenden Stadium lassen Exsudation und Leukozyteneinwanderung nach, der Pustelinhalt wird langsam resorbiert. Jetzt tritt der Pockennabel wieder in Erscheinung. Während

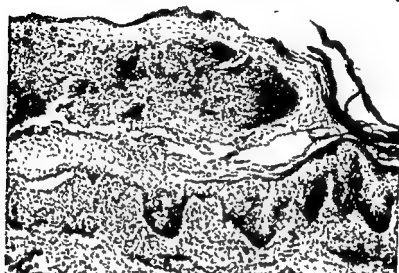


Abb 33 Beginn der Krustenbildung. Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Vergr. 51mal (Bras)

des Heilungsprozesses schiebt sich von der Peripherie her eine zum Stratum cylindricum gehörige Zellwand unter der eintrocknenden Pustelmasse gegen das Zentrum vor (Abb 33). Diese Zellen bilden eine neue Hornschicht, ein Prozeß, der sich unter der Pockenhöhle abspielt und mit Abfall der Borke zum Vorschein kommt. Eine leicht vertiefte Narbe zeigt den Sitz der Pustel an. Diese Art der Abheilung ändert sich nur in bestimmten Körperpartien wie z. B. in der Hand und in der Fußsohle, wo die Hornschichten lange als linsenförmige Einschlüsse erhalten bleiben.

Der beschriebene Krankheitsprozeß der Haut ist nur auf die Epidermis beschränkt. Erfolgt keine sekundäre Infizierung, so kann nach Abstoßung der Kruste der Defekt narbenlos abheilen. Dies entspricht nicht der Auffassung der früheren Autoren, doch haben die Erfolge der antibiotischen Therapie diese Tatsache bewiesen. Eine Ausnahme bilden die Hautpartien mit zahlreichen Talgdrüsen, z. B. im Gesicht. Diese Zellen degenerieren, und schließlich wird die gesamte Drüse zerstört. Liegen viele Drüsen neben

einander, wird das subepidermale Gewebe erfaßt und der entstehende Defekt durch Granulationsgewebe ausgefüllt. Auch antibiotische Behandlung kann diesen in die Tiefe gehenden Prozeß nicht aufhalten. Das ist die Ursache für die seit Jahrtausenden gefürchteten Pockennarben im Gesicht.

Die Schleimhäute des Körpers sind in gleicher Weise wie die Haut an der Krankheit beteiligt. Man findet Prozesse an Pharynx und Uvula, an Larynx, Zunge, am oberen Teil der Trachea und am Ösophagus (Abb. 34). Auch Ulzerationen in den Bronchien und im Verdauungstrakt werden beschrieben. Mastdarm und Vagina können befallen sein. Ein Übergreifen der Schleimhauterkrankung vom Nasenrachenraum auf die Tube kommt vor, doch sind spezifisch variolöse Veränderungen des Gehörorgans nicht bekannt. Makroskopisch sind sie ausgezeichnet durch eine graugelbe Pseudomembran, die nicht sehr fest haftet und, wenn entfernt, einen hämorrhagisch-hyperämischen Grund zeigt. In der Trachea beschränken sich die Veränderungen oft nur auf eine mehr oder weniger ausgedehnte diffuse Hyperämie, hin und wieder unterbrochen durch scharf begrenzte Epitheldefekte. Diese Hyperämie kann sich bis in die kleinen Bronchien erstrecken. Es wurde schon erwähnt, daß in den hypertrophischen Lymphfollikeln der Zunge sich oft Pockengeschwüre verstecken.

Die Schleimhaut kann in geringer Ausdehnung am Krankheitsprozeß beteiligt sein oder so dicht stehende Effloreszenzen zeigen, daß ein konfluierender Belag die befallenen Partien überzieht. Die Erkrankung geht parallel den Erscheinungen auf der Haut. Sie erreicht ihren Höhepunkt in der zweiten Woche und heilt im allgemeinen in der dritten Woche ab, ohne Narben zu hinterlassen. Histopathologisch sind die Schleimhautveränderungen nach Bras nicht so diffus, wie es nach dem makroskopischen Bild den Anschein hat. Es finden sich zahlreiche, umschriebene Herde neben unveränderten Bezirken. Prinzipiell ist der charakteristische Prozeß der ballonierenden Zelldegeneration und Nekrose der gleiche wie in den Hautzellen. Das Fehlen der schützen-



Abb. 34 Variolaherde auf der Schleimhaut von Zunge und Trachea (Bras)

den Hornschicht verändert aber den Aspekt von Anfang an, und die Gefahr der sekundären Infektion ist an den Schleimhäuten besonders groß. *Bras* weist auf die Möglichkeit einer Herdbildung in den pharyngealen Lymphknoten hin. Auch in den Tonsillen können sich von den epithelialen Läsionen aus nekrotische Herde in der Tiefe entwickeln.

Die Ansicht von *Benda*, der diffuse Charakter der Schleimhauterkrankung wie auch die oberflächliche Lage der Ballonzellen sprächen für eine Oberflächenaussaat des Erregers, während der zirkumskripte Charakter des Hautexanthems und die Tiefenlage der ballonierenden Degeneration für den hämatogenen Infektionsweg beweisend seien, wird von *Bras* bestritten. Nach seinen Befunden ist die ballonierende Degeneration nicht nur in den oberflächlichen Schichten des Schleimhautepithels anzutreffen, und er lehnt auch den diffusen Charakter der hier verursachten Veränderungen ab.

Nach *Paschen* stammt die erste Mitteilung über die Entwicklung der Pocken an den inneren Organen von *Weigert*. *Petzholdt* hat bereits 1836 eine Abhandlung diesem Thema gewidmet und zeitgenössische Beobachtungen zitiert. Fehler in der Technik wie auch Irrtümer in der Deutung sekundär entstandener Prozesse erschweren die Beurteilung dieser älteren, zum Teil sehr widersprechenden Befunde.

Obwohl in der Klinik der Variola Herzerkrankungen nie vermißt werden sind die pathologisch-anatomischen Befunde verhältnismäßig spärlich. Die älteren Untersucher haben eine parenchymatöse und fettige Entartung sowohl bei den frühen wie auch bei späten Todesfällen beschrieben (*Immermann*, 1896). Endokarditische Prozesse stellte man nur bei septischen Komplikationen fest. *Bras* fand makroskopisch punktförmige Blutungen mit ausgedehnter, subepikardialer Hämorrhagie. Bei hämorrhagischer Variola konnte er gelegentlich kleine subendokardiale Blutungen im linken Ventrikel feststellen. Histopathologisch ergab sich als konstanter Befund nur eine geringe Hyperämie der Gefäße. In den subendokardialen Kapillaren fiel eine Hyperplasie des Endothels auf. Die Gefäße waren manchmal angefüllt mit großen mononukleären Zellen. Auch perivaskuläre Infiltrate mit Lymphozyten, Retikuloendothelzellen und einigen eosinophilen Granulozyten wurden beobachtet. Abgesehen von einem geringen intersfibrillären Ödem konnte *Bras* histologisch an den Myokardfasern keine Veränderungen nachweisen.

Das Herzversagen der frühen Todesfälle bei Variola kann Ausdruck einer hämodynamischen Störung durch eine verminderte Füllung der Herzgefäße sein. Allen Viren der Pockengruppe ist eine schädigende Wirkung auf die Gefäße eigen. Es kommt zu einer Transsudation von Flüssigkeit und folgend zu einer verminderten Füllung.

Primäre Veränderungen an der Lunge, die wir auf Grund der Pathogenese erwarten, wurden bisher vom Pathologen nicht bestätigt. Offenbar sind diese Erscheinungen zu Beginn der Krankheit gering und werden im späteren Verlauf von sekundären Prozessen überlagert. Fast immer tritt dann eine

Bronchopneumonie in den Vordergrund. Diese kann durch ein Übergreifen der spezifischen Bronchialerkrankung entstehen, was früher oft diskutiert wurde. In der Praxis kommt es wahrscheinlich selten vor. Wesentlich häufiger, besonders bei Kindern, sind Aspirationspneumonien. Bei den schweren Verläufen der Variola ist die Aspiration von abgestoßenen Teilen der Pseudomembran aus den oberen Atemwegen nicht so selten. Gelegentlich entwickelt sich dann ein Lungenabszeß oder Lungengangrän. Bakterielle Infektionen der Lunge bleiben im weiteren Verlauf der Krankheit nie aus. Sie waren früher viel häufiger als jetzt, wo es möglich ist, die Begleitinfektion durch die Therapie zu unterdrücken.

Über Befunde an der *Leber* wird in der älteren Literatur nur wenig und zum Teil widersprechend berichtet. *Councilman* und Mitarbeiter bestätigen eine Lebervergrößerung, die auch *Bras* in seinen Fällen regelmäßig fand. Selten fehlte eine zentrale Hyperämie. Hämorrhagien waren nicht sehr häufig, und auch bei hämorrhagischer Variola kamen nur sporadische subkapsuläre Blutungsherde zur Beobachtung. Der negative histopathologische Befund an den endothelialen Zellen läßt vermuten, daß dieses System vorzugsweise in der ersten Krankheitsphase betroffen ist, und daß die Veränderungen dann später abklingen.

Auch die Mitteilungen über die *Milz* sind in der älteren Literatur stark voneinander abweichend. Das Organ ist meist vergrößert, bei der Variola aber offenbar nicht so typisch beteiligt wie bei anderen Infektionskrankheiten. Allen Befunden in den Tropen ist, wie schon erwähnt, entgegenzuhalten, daß auch latente andere Infektionen Ursache einer Milzschwellung sein können. Die Vergrößerung des Organs bei der Variola mag mit der Hyperplasie der Retikulumzellen zusammenhängen.

Die bei den Pocken beobachteten Veränderungen an den *Nieren* trennen *Councilman* und Mitarbeiter nicht von denen, die sie auch bei anderen Infektionskrankheiten sahen. Fast immer ist die Niere miteingefasst. Sie zeigt in

den Fällen von Variola eine charakteristische Veränderung, die sich in der Regel als

und nichthämorrhagische Variola sind im pathologischen Bild nicht prinzipiell verschieden. Bei ersterer fanden sich in den Fällen von *Bras* sowohl in der Schleimhaut des Nierenbeckens als auch im oberen Ureter ausgedehnte Blutungen.

Die in der Klinik häufig diagnostizierten, variolösen *Hodenerkrankungen* werden seit jeher stark beachtet. Das histopathologische Substrat sind nach der älteren Literatur nadelkopf- bis erbsengroße, gelbliche Herde im Hodenparenchym. *Councilman* und Mitarbeiter fanden auch diffuse Läsionen auf. Gleiche Bilder zeigten Nebenhoden und Prostata. Im Material von *Bras* waren die Pockenherde makroskopisch selten sichtbar und die Orchitis variolosa nur mikroskopisch feststellbar. Histologisch fiel als frühes Symptom eine herdförmige Hyperämie mit Hämorrhagien im Interstitium und Plasmazell-

infiltration auf Die Veränderungen an den Hoden setzen nach *Bras* parallel mit den Haut- und Schleimhauteruptionen ein und sind noch nachweisbar, wenn das Krustenstadium auf der Haut bereits beendet ist.

Seltener sind die Befunde am weiblichen Genitalapparat. In der älteren Literatur wird über Oophoritis variolosa berichtet (*Benda*) *Bras* fand bei seinen Fällen keinen Anhalt für eine Erkrankung.

Die Untersuchungen *Chiaris* begründeten den Begriff der *Osteomyelitis variolosa*, ein Befund, der von zahlreichen Pathologen später bestätigt und auch in den Symptomenkomplex der Klinik eingereiht wurde. *Chiaris* fand Blutungen und kleine Nekrosenherde in 72% seiner Fälle und rechnet diese zu den spezifischen Erscheinungen der Variola. *Bras* fand dagegen unter 34 untersuchten Fällen nicht ein einziges Mal einen osteomyelitischen Herd. Er weist auf die Möglichkeit postmortaler Vorgänge hin. Knochenmarkszellen würden sich während der Agonie und nach dem Tode rasch ändern. Man könne darum nur solche Untersuchungen werten, die unmittelbar nach dem Tode vorgenommen worden seien.

Wie schon ausgeführt, sind über die Pockenenzephalomyelitis bisher wenig histologische Befunde bekannt geworden. Die jüngste Zusammenstellung stammt von *Walthard* und *Walthard*. Sie umfaßt 10 Fälle, darunter die in der Literatur häufig zitierten Befunde von *Westphal* und *Eidhorst*. Nach diesen Mitteilungen gleichen die gefundenen Veränderungen denen der postvaxinalen Enzephalitis. Es stehen also perivenös lokalisierte Entmarkungen mit Mikrogliawucherungen im Vordergrund, während Ganglienzellveränderungen fast fehlen und die Reaktion des mesodermalen Gefäßbindegewebsapparates nur angedeutet ist. Auf das Vorkommen primärer Virusenzephalitiden weisen jedoch die Erfahrungen der Klinik hin.

Von den anderen Organen ist zu erwähnen, daß Veränderungen an den Lymphdrüsen selten gesehen werden. In der Harnblase zeigen sich bei hämorrhagischer Variola Blutungsherde. Die Schleimhäute des Auges und Ohres sind oft frei von Pockeneffloreszenzen, doch sind konjunktivale Blutungen, wie schon im klinischen Kapitel angeführt, ein nie fehlendes Frühzeichen der Purpura variolosa.

Abschließend ist hervorzuheben, daß das vielgestaltige klinische Bild der Variola sich nicht im pathologischen Befund widerspiegelt. Dieser läßt keine prinzipiellen Unterschiede zwischen Variola discreta, semiconfluenta und confluenta erkennen. Auch nicht-hämorrhagische und hämorrhagische Variola sind nur graduell verschieden, obgleich die primär hämorrhagische Form auf Grund der Intensität ihres Verlaufes eine Sonderstellung einnimmt.

7. Die schweren Krankheitsformen

Man rechnet dazu die konfluierenden und die hämorrhagischen Pocken. Es besteht kein prinzipieller Unterschied zwischen den verschiedenen Formen der Variola. Sowohl der leichtesten Erkrankung wie auch dem tödlichen Verlauf ist in den Grundzügen die gleiche Symptomatik eigen. Lediglich die

Intensität des Krankheitsprozesses ist verschieden. Dabei ist auch die Blutungsneigung kein neues Element im Erscheinungsbild der Infektion. Immer ist der Gefäßapparat in erster Linie betroffen, und auch bei *Variola discreta* kann es einmal zu isolierten Blutungen kommen. So besteht zwischen der leichten und schweren *Variola* ein fließender Übergang, und wir folgen nur aus didaktischen Gründen der alten Einteilung, die den schweren Krankheitsprozessen eine Sonderstellung einräumt.

c) *Variola confluens* (Tafel XVII–XVIII)

Ein heftiges Initialstadium geht dieser Krankheit immer voraus. Wie schon ausgeführt, kann den schweren Anfangserscheinungen durchaus ein mildes Pustelstadium sich anschließen. Eine leichte Initialphase schließt aber auf jeden Fall konfluierende Pocken aus.

Dem stürmisch und etwas rascher ablaufenden Stadium der Generalisierung folgt ebenfalls beschleunigt die Manifestation an der Haut und an den Schleimhäuten. Die Aussaat ist so dicht, daß die zuerst auftretenden roten Fleckchen das Gesicht und dann die anderen Körperpartien in eine einzige Scharlachröte tauchen. Rasch schießen die Papeln auf. Sie sind sehr klein und hart, und der tastende Finger fühlt die reibseidenähnliche Oberfläche. Am 3. Tag ist die Bläschen- und am 5. Tag bereits die Pustelreife erreicht. Die einzelnen Blasen konfluieren miteinander, verschmelzen zu größeren und kleineren Bezirken, bis schließlich die ganze Oberfläche des Gesichtes, der Arme und Beine von einer mehr oder weniger großen Pusteldecke überzogen ist. Gleichzeitig tritt ein Ödem auf, welches besonders das Gesicht in eine unförmige Geschwulst verwandelt. Die Lidspalten gehen zu, die Nase ist verstopft. Die Hautbezirke weisen noch einzelstehende Effloreszenzen auf den Pockencharakter hin. Auch am Rumpf stehen die Pusteln trotz dichter Aussaat meist isoliert.

Hautbezirke weisen noch einzelstehende Effloreszenzen auf den Pockencharakter hin. Auch am Rumpf stehen die Pusteln trotz dichter Aussaat meist isoliert.

Man nimmt an, daß das Konfluieren der Blasen rein mechanisch verursacht wird durch das Einreißen der trennenden Zellwände bei zu dichter Besiedlung. Andererseits ist zu bemerken, daß auf irritierten Hautstellen auch bei *Variola discreta* Pustel neben Pustel entstehen kann, ohne daß deshalb Konfluenz eintritt. Zur massiven Virusbesiedlung muß also noch eine entsprechende Disposition kommen, welche die starke Exsudation und damit das Zusammenfließen der Blasen bewirkt.

Dem massiven Befall der Haut entspricht der Grad der Schleimhautbeteiligung. Im Mund und im Rachen kommt es zu ausgedehnter Geschwürs-

Die Leiden der Kranken sind unvorstellbar. Sie liegen eingeschnürt in einem Eiterpanzer, der besonders dort, wo er sich über Knochen spannt, und an den Aufliegestellen quälende Schmerzen verursacht. Alle Erscheinungen, die wir beim normalen Verlauf beobachten, sind bei den konfluierenden Pocken um ein Vielfaches gesteigert. Hauptsächlich der Schleimhautprozeß peinigt den Kranken und bedroht sein Leben. Eiter und Speichel laufen ihm aus den Mundwinkeln, trotz quälenden Durstes verweigert er wegen der Schluckbeschwerden jede Flüssigkeitszufuhr.

Die Störungen im Eiweiß- und Elektrolythaushalt wurden bereits erörtert. Sie treten in der Symptomatik der schweren Variola weit in den Vordergrund und entscheiden mit das Schicksal des Patienten.

Die Temperaturen sinken bei der konfluierenden Variola nach der Initialphase im allgemeinen nicht ab. Sie bleiben hoch und deuten kaum eine Remission an (Abb. 35). Auch der Puls ist weiterhin beschleunigt als Zeichen

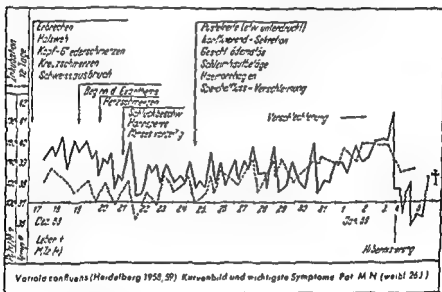


Abb. 35

der erheblichen Herzschädigung. Die Größe der zerstörten Hautbezirke nimmt bei der konfluierenden Variola meist ein lebensbedrohliches Ausmaß an und die Kranken sterben an den Intoxikationserscheinungen binnen weniger Tage. Die Letalität ist darum hoch; sie erreicht 60–70%. Soweit die Kranken die ersten beiden Wochen überstehen, werden ihnen später die zahlreichen Sekundärprozesse gefährlich, welche hier weit mehr als bei normalem Verlauf das Leben bedrohen.

Dekubitus mit tiefgreifenden Nekrosen, Eiterprozesse aller Art entwickeln sich auf den großen Wundflächen, septische Allgemeininfektionen flackern auf und sind die Todesursache in dieser zweiten Periode der Krankheit.

Die wenigen Patienten, die schließlich überleben, müssen sich in einer verlängerten Abkrustungsphase mit den zahlreichen Abszessen auseinandersetzen, die unter den ausgedehnten Borken immer wieder aufbrechen. Hat der Kranke aber auch diese Phase hinter sich gebracht, dann bleiben große Narben, die ähnlich den Narben nach Brandwunden die Gesichtszüge verzerren und in dem entstellenden Substanzverlust die Ausdehnung und Tiefe des Prozesses erkennen lassen

b) Variola pustulosa haemorrhagica (sekundär-hämorrhagische Variola)
(Tafel XIX–XXIV)

Es ist zutreffender, wenn wir diese Verlaufsart als die *sekundär-hämorrhagische Form* bezeichnen, da die Anlage zu konfluierenden Pocken vorausgeht und sich erst später, wahrscheinlich aus dispositionellen Gründen, die hämorrhagische Tendenz entwickelt. Bei einem Teil der Kranken erscheint noch ein richtiges Pustelstadium, dann erfolgt der Blutaustritt. Diese Blutung beginnt schubweise, gewöhnlich zuerst an den Beinen und greift dann allmählich auf die oberen Körperregionen über. Anfangs sind nur die Pusteln selbst erfaßt. In seltenen Fällen kann sich der Prozeß in diesem Stadium wieder zurückbilden. Meist zeigen sich aber auch auf den freien Hautstellen die Zeichen einer sich ausbreitenden, hämorrhagischen Diathese. Es bilden sich Petechien und Ekchymosen. Sind sie zahlreich, nimmt die Haut einen dunklen, bläulichen Farbton an. Auch die Schleimhäute neigen zu Blutungen. Überall treten hämorrhagische Effloreszenzen auf. Schließlich leiten diffuse Blutungen aus allen Körperöffnungen, blutiger Auswurf, blutiges Erbrechen und blutige Diarrhoe die Endphase ein.

Ohne Zweifel ist neben der Disposition eine massive Infektion mit virulentem Erreger Voraussetzung für diese Entwicklung. Auch bei der Variola discreta kommt es, wie schon erwähnt, einmal vor, daß einzelne Pusteln blutigen Inhalt zeigen. Es bleibt aber hier eine Einzelerscheinung, und wir haben unter dem von uns beobachteten Krankengut nie die Entwicklung eines hämorrhagischen Verlaufes aus einem leichten Anfangsstadium gesehen. Immer ist es eine hochfieberhafte Initialphase und eine dichte Pustelaussaat, welche dann schließlich hämorrhagischen Charakter annimmt. Die volle Ausbildung der Suppuration ist aber keineswegs notwendig. Wir beobachteten im Gegenteil wesentlich häufiger, daß die Pustelreife gewissermaßen steckenbleibt. Die Bläschen bleiben flach, füllen sich nicht und sehen wie hingeklatscht aus. Man bezeichnete sie früher als asthenische Pocken, besser ist der englische Ausdruck „suppressed form“. Das Exanthem läßt schon sehr frühzeitig die Neigung zu hämorrhagischem Verlauf erkennen. Oft sind es alte geschwächte und wenig widerstandsfähige Patienten, bei denen sich die Infektion dann in ein pernizöses Bild wandelt. Besonders zirrhotische Prozesse der Leber scheinen dafür zu disponieren. Vom Beginn der Variola bis

zum Einsetzen der hämorrhagischen Diathese vergehen im allgemeinen 7—10 Tage. Selten überleben die Patienten den 12 Krankheitstag. Die Sterblichkeit ist hoch, man kann sie mit 90 % annehmen.

Der konfluierende und der sekundär-hämorrhagische Verlauf haben zum Begriff „schwarze Blattern“ geführt. „Das Aussehen eines Pockenkranken aus dieser Zeitperiode ist das Schrecklichste, was man sich nur denken kann ... dicke schwarze Borken bedecken seinen Körper, unter welchen die stinkende, mißfarbige, blutige Jauche nicht selten tiefe, große Narben hinterlassende Geschwüre erzeugt. Besonders abschreckend zeigt sich das Gesicht, es ist wie mit einer schwarzen Maske belegt, zwischen deren Rissen übelriechende Flüssigkeit hervorrinnt. Wer nur einmal einen solchen Kranken sah, behält den Eindruck davon sein ganzes Leben hindurch“ (Petzholdt). Wir können dieses Bild ergänzen, wenn wir die Schilderung vom Besuch eines Pockenhospitals in Indien wiederholen (Herrlich)*.

„Schon am Eingang des Pavillons erkannte man das Revier der Schwerkranken: ein eigenartig süßlicher, äußerst penetranter Geruch schlug uns bei der täglichen Visite entgegen. Die Säle waren nicht sehr hell, die den Häusern vorgebaute Veranda dämpfte das Licht. Die Patienten lagen auf niedrigen dicht beieinanderstehenden Bettgestellen. Alle schweren Formen der Krankheit fanden wir vertreten. Die Mehrzahl der Patienten zeigte die volle Entwicklung des Suppurationsstadiums mit konfluierenden Pusteln am ganzen Körper. Der Kopf war meist eine einzige Geschwulst, die Nase und Lippen verquollen und verklebt. Beim Platzen der starkgefüllten Blasen durchtränkte der Eiter die Unterlage, verschmierte sich auf dem Laken und bildete dicke, gelbliche Borken und Krusten auf der Haut. Fühlte man den Puls, so blieben Hautsetzen an den Fingern kleben. Nahm man Blut ab, so quoll der Pusteleiter unter der Staubbinde hervor. Nicht immer gelang es, durch das breitharte Udem der Haut die Vene zu finden. Wie ein Litterpanzer umspannte diese Pusteldecke den ganzen Körper. Waren sekundäre Blutungen aufgetreten, dann bildeten diese Hautpartien eine einzige schwarze Masse.

Alle Schwerkranken wurden auch durch Schleimhautsymptome gequält. Die Zunge war mehr oder weniger gequollen und unförmig und behinderte die Mundatmung. Speichel und Eiter flossen aus den Mundwinkeln. Die Stimme war heiser und die Sprache lallend und das Schlucken so schmerzhaft, daß von den Kranken jede Nahrungszufuhr und, trotz des quälenden Durstes, oft auch die Flüssigkeitsaufnahme verweigert wurde. Wir sahen Patienten, bei denen in die Tiefe gehende Prozesse der Atemwege eine akut bedrohliche Situation schufen. Jammern und Stöhnen erfüllten die Räume. Bis zum letzten Atemzug bleibt das Bewußtsein der Kranken erhalten. Einigen mußte man die Hände an die Betten binden, um sie am Aufreißen

* Ich danke an dieser Stelle dem Superintendenten des City Fever Hospital, Herrn Dr. Thanawala, für alle Unterstützung bei Durchführung meiner Arbeiten.

der sie peinigenden Geschwüre zu hindern. Andere lagen stumpf und starr. Sie wehrten nicht mehr den Fliegen, die auf den eiternden Lidern, an der Öffnung von Mund und Nase und in Schwärmen auf den Eiterstellen der Haut saßen. Noch war aber Leben in ihnen, und mit einer rührenden Gebärde hoben sie die Hände entgegen und flehten um Hilfe. Unermüdlich war das indische Personal tätig. Die jungen indischen Ärzte und Schwestern gaben ihr Bestes. Sie wirkten aber wie verloren inmitten all dieses Elends, dem sie nicht abhelfen konnten.

Fast alle Patienten wurden auch von ihren Angehörigen betreut. Man ließ sie zu, wenn sie vakziniert waren. Vater, Mutter, Ehegatten oder ein anderes

Leiden der Kranken mildern sollten. Auch teure Medikamente, die das Hospital nicht stellen konnte, beschafften oft die Verwandten. Sie scheuten nicht davor zurück, eine Summe zu opfern, die wohl das Vielfache ihres Monatseinkommens ausmachte. Nirgends tritt die soziale Bedeutung des indischen Familienverbandes eindrucksvoller entgegen.

Die Fürsorge erschöpfte sich nicht am Lebenden, sie galt auch den Toten. Vor dem Mortuari, der Leichenhalle, saßen sie in Scharen, streng nach Konfessionen getrennt. Sie flochten die Tragen und schmückten sie mit Blumen. Dann trugen sie ihre Toten in langer Prozession zum Tore hinaus, die Hindus zum Verbrennungsplatz, die Mohammedaner und Christen zu ihren Friedhöfen.

Krankengeschichten

Die obenbeschriebenen schweren Pocken sollen folgend durch die Wiedergabe zweier Krankheitsverläufe illustriert werden. Es handelt sich um Auszüge aus Krankenblättern der Heidelberger Epidemie 1958/59.

Pat M N, weibl., 26 Jahre alt, ungeimpft, Fieberverlauf siehe Kurve Abb. 35. Zur Vorgeschichte: 1946 Gelbsucht, 1957 fragliche Lebererkrankung.

17. 12. 1958: Nachm. Frösteln, Kopfschmerzen, Gliederschmerzen, Erbrechen, Temperatur 39,6, leichte Schluckbeschwerden, diffuse Schmerzen im Rücken, besonders im Kreuzbein.

18. 12. Status id., Patientin ist etwas somnolent, schwitzt stark, Temperatur bis 40,1.

19. 12. Noch geringe Rückenschmerzen, Kopfschmerzen. Systolikum über allen Östern, Puls 120, keinerlei Rash, nachm. erstes Auftreten von Erythroessenzen, typische Lokalisation, Brust und Bauch nahezu frei. Allgemeinbefinden besser.

20. 12. Enorme Zunahme des Exanthems, jetzt auch auf Bauch und Oberschenkel, starke Herzschmerzen.

21. 12. Pat. fühlt sich etwas besser, Temperaturabfall auf 39, steigt aber nachmittags wieder auf 40 an, vorzeitiger Eintritt der Periode, Urinieren spontan nicht mehr möglich.

22. 12.—23. 12. Volle Entwicklung des Bläschenstadiums, zunehmendes Ödem, diffus infiltrierte Partien, besonders im Gesicht, im Mund dichtstehende weißliche Papeln am weichen Gaumen. Hämorrhagien, starker Speichelfluß, Schluckbeschwerden so stark, daß Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme ungenügend. Pat. hat starke Schmerzen beim Liegen, spürt im Gesicht und in den Ohren jeden einzelnen Pulsschlag.

zum Einsetzen der hämorrhagischen Diathese vergehen im allgemeinen 7—10 Tage. Selten überleben die Patienten den 12. Krankheitstag. Die Sterblichkeit ist hoch, man kann sie mit 90 % annehmen.

Der konfluierende und der sekundär-hämorrhagische Verlauf haben zum Begriff „schwarze Blattern“ geführt. „Das Aussehen eines Pockenkranken aus dieser Zeitperiode ist das Schrecklichste, was man sich nur denken kann. ... dicke schwarze Borken bedecken seinen Körper, unter welchen die stinkende, mißfarbige, blutige Jauche nicht selten tiefe, große Narben hinterlassende Geschwüre erzeugt. Besonders abschreckend zeigt sich das Gesicht — ist wie mit einer schwarzen Maske belegt, zwischen deren Rissen übelriechende Flüssigkeit hervorströmt. Wer nur einmal einen solchen Kranken sah, behält den Eindruck davon sein ganzes Leben hindurch“ (Petzholdt). Wir können dieses Bild ergänzen, wenn wir die Schilderung vom Besuch eines Pockenspitals in Indien wiederholen (Herrlich)*).

„Schon am Eingang des Pavillons erkannte man das Revier der Schwerkranken: ein eigenartig süßlicher, äußerst penetranter Geruch schlug uns bei der täglichen Visite entgegen. Die Säle waren nicht sehr hell, die den Häusern vorgebaute Veranda dämpfte das Licht. Die Patienten lagen auf niedrigen, dicht beieinanderstehenden Bettgestellen. Alle schweren Formen der Krankheit fanden wir vertreten. Die Mehrzahl der Patienten zeigte die volle Entwicklung des Suppurationsstadiums mit konfluierenden Pusteln am ganzen Körper. Der Kopf war meist eine einzige Geschwulst, die Nase und Lippen verquollen und verklebt. Beim Platzen der starkgefüllten Blasen durchtränkte der Eiter die Unterlage, verschmierte sich auf dem Laken und bildete dicke, gelbliche Borken und Krusten auf der Haut. Fühlte man den Puls, so blieben Hautfetzen an den Fingern kleben. Nahm man Blut ab, so quoll der Pusteleiter unter der Staubbinde hervor. Nicht immer gelang es durch das harte Ödem der Haut die Vene zu finden. Wie ein Eiterpanzer umspannte diese Pusteldecke den ganzen Körper. Waren sekundäre Blutungen aufgetreten, dann bildeten diese Hautpartien eine einzige schwarze Masse.“

Alle Schwerkranken wurden auch durch Schleimhautsymptome gequält. Die Zunge war mehr oder weniger gequollen und unförmig und behinderte die Mundatmung. Speichel und Eiter flossen aus den Mundwinkeln. Die Stimme war heiser und die Sprache lallend und das Schlucken so schmerzhaft, daß von den Kranken jede Nahrungszufuhr und, trotz des quälenden Durstes, oft auch die Flüssigkeitsaufnahme verweigert wurde. Wir sahen Patienten, bei denen in die Tiefe gehende Prozesse der Atemwege eine akut bedrohliche Situation schufen. Jammern und Stöhnen erfüllten die Räume. Bis zum letzten Atemzug bleibt das Bewußtsein der Kranken erhalten. Einigen mußte man die Hände an die Betten binden, um sie am Aufreißen

*) Ich danke an dieser Stelle dem Superintendenten des City Fever Hospitals, Herrn Dr. Thanawala, für alle Unterstützung bei Durchführung meiner Arbeiten.

24 12—25 12. Entwicklung der Pusteln Sie konfluieren im Gesicht, stehen isoliert auf der Brust, sind besonders an den Armen keine eigentlichen Blasen, sondern flache Beete Gesicht ödematös entsetzt

26 12—27 12 Zunehmende Verschlechterung. Pat ist düsig, gibt keine Antwort Zäher Schleim verstopft Nase und Rachen Gesicht und Brust sind von einem eingedickten serösen Sekret bedeckt, Arme wie von einem Panzer umschlossen und sehr druckempfindlich, Puls 150, Temperatur bleibt hoch

29 12—30 12 Schwellung im Gesicht läßt etwas nach, zunehmende Verschorfung Allgemeinbefinden unverändert Pat schläft viel

31 12 Verschlechterung, Pat liegt teilnahmslos im Bett, ist aber nachts sehr erregt, bei jedem Umbetten geht die Haut in großen Fetzen ab

1. I 1939 Mundschleimhaut ist gebessert, an der *Conjunctiva bulbi* des rechten Auges kleines Knötchen, die Konjunktiven sind injiziert, Fieber hoch, Pat. ist deutlich delirant

3 I—4 I. Temperatur steigt auf 41,5, weiterhin Ablösung großer Hautpartien darunter blutende Wundflächen Trotz intensiver symptomatischer Therapie verschlechtert sich der Zustand zusehends, am

5 I nachmittags tritt der Tod ein

Epikrise: konfluierende Variola, angedeuteter Übergang in die „suppressed form“, Myokarditis, möglicher Leberschaden als disponierender Faktor.

Pat A St., weibl., 71 Jahre alt, angeblich in der Jugend geimpft, Erfolg unsicher, seit 28. II 1938 in der Klinik wegen Leberparenchymschaden

17 12—20 12 1938 Staffelförmiger Fieberanstieg bis 39,5, am 20 12 knötchenförmiges Exanthem im Gesicht, an den Armen und Beinen, etwas weniger am Stamm Rachen stark gerötet

21 12 Kein Fieberabfall Allgemeinbefinden leicht gebessert

22 12 Weitere Ausdehnung des Exanthems, Übergang in Bläschen, relative Häufung im Gesicht und am Hals stark befallen die Mundhöhle, weicher Gaumen, Wangenschleimhaut und Gaumenbogen

23 12 Vollentwickeltes Bläschenstadium, an den Beinen Beginn von Blutungen in die Effloreszenzen

24 12 Die Blutungen werden deutlicher, auch an den freien Hautpartien kleine hämorrhagische Stellen, die dichtstehenden Bläschen sind nur schwach entwickelt

25 12 Im Gesicht und am Hals, etwas spärlicher auf der Brust, flache Pusteln, die sehr eng stehen aber nicht konfluieren flächenhafte Blutungen besonders an den Extremitäten Zunahme der Schleimhautbeteiligung, seit gestern Abinken des Fiebers und Zunahme der Pulsfrequenz

26 12 Zunahme der Somnolenz Ober den hämorrhagischen Stellen hebt sich teilweise die Epidermis ab darunter sieht man das sezernierende Korium mit petechialen Blutungen

27 12 Weitere Verschlechterung Blutungen in den inneren Organen nicht nachweisbar Pat stirbt gegen Morgen

Epikrise: Sekundär-hämorrhagische Variola asthenischer Pusteltyp, latente Leberschädigung

Abschließend wird auszugsweise ein Bericht über die Pockenerkrankung Kaiser Josefs I. wiedergegeben der von seinem Leibarzt Franz Höller verfaßt und von Wjckly übersetzt und kürzlich veröffentlicht wurde Der Kaiser starb an der Krankheit am 17. 4. 1711 Die Beschreibung gibt sehr plastisch den Ablauf einer schweren konfluierenden Variola wieder

„7 4 1711 Nachdem der Kaiser bei seiner Mutter gegessen hatte, bekam er leichte Kopfschmerzen, die aber so gering waren, daß er am

8 4 sich davon wieder vollkommen befreit fühlte und eine Jagd unternahm. Nach

größerer Menge gegessenen Speisen zu

berhaft zu werden und es wurden schon an diesem Abend einige undeutliche Flecken beobachtet. Am

10 4 wurden von den Ärzten mehrere auffälligere Flecke an verschiedenen Stellen entdeckt, und da der Harn normal blieb und die Blättern weit und breit herrschten, wurde ein schwerer Verdacht auf Variola geschöpft. Am

11 4 bestätigten die vermehrten und über die Hautoberfläche erhabenen Flecke unsere Verdachtsdiagnose. Die Schmerzen in der Lendengegend hielten an. Am

12 4 waren reichlich Variolae im Gesicht, an der Brust, am Rücken, an Händen und Füßen aufgetreten, die fieberhafte Continua, die bei dieser Aufquellung notwendig ist, hielt an. Am

13 4 schritt die Krankheit in gleicher Weise fort, ohne Verschlechterung. Man erwartete die Zeit der Blasenbildung. Am

und gerade in dieser Zeit können verschiedene und unvorhergesehene Symptome auftreten, besonders bei einem jugendlichen Mann von 33 Jahren, von feurigem Temperamente, der verschiedenen körperlichen Anstrengungen schon hingegeben war, besonders bei einer derartigen Menge und bei teilweise auch zusammenfließenden Blättern kann eine sichere Prognose für die Zukunft nicht gegeben werden. Am

15 4 war die Nacht unruhig, der Puls höher, der Harn weniger gefärbt, der Geist aber völlig ungetrückt, die Kräfte gleichbleibend, die Atmung frei. Die Schwellung des Gesichtes und der Teile und auch die einzelnen Variolae wurden kleiner. Am

16 4 aber stieg das Fieber an und es setzten Delirien ein. Die Zunge zeigte eine enorme Trockenheit, die Stimme war heiser, die Blättern schienen im Wesen unverändert, der Puls war schnell, sehr kräftig, dennoch gleichförmig, der Harn mehr gefärbt, der Stuhl aber war schon durch sieben Tage verhalten. Es traten Konvulsionen auf. Am

stärker gefärbt und außerdem trüb. Morgens schien der Patient wieder zu sich gekommen zu sein und sprach regelrecht. Dann wurde eine größere Zahl von Ärzten herbeigeholt, man sah, daß sich der Patient in höchster Lebensgefahr befand, es kehrten die Krämpfe wieder und er starb um 1/211 Uhr vormittags."

c) *Purpura variolosa* (Die primär hämorrhagische Variola)
(Tafel XXVI–XXVIII)

Diese in der französischen Literatur Variole hémorragique primitive genannte Erkrankung ist die schwerste aller Pockenformen. Auf Grund ihrer andersartigen Symptomatik nimmt sie seit jeher eine Sonderstellung ein.

Die *Purpura variolosa* ist stets ein dramatisches Ereignis. Nach älteren Angaben (Zuelzer) ist die Inkubationszeit auf 6–8 Tage verkürzt. Dann eröffnen die Szene stürmische Initialerscheinungen, wie hohes Fieber, starke Kopf- und Kreuzschmerzen. Letztere sind von ganz ungewöhnlicher Heftigkeit.

Bei einem Teil der Patienten setzt nun ein foudroyanter Verlauf ein (*Variola fulminans*). Nach wenigen Stunden zeigt sich am Rumpf, an den Extremitäten, nicht so stark im Gesicht, eine Scharlachröte der Haut. Das Fieber bleibt hoch, es kommen Unruhe und Angstgefühle, verbunden mit anhaltendem Würgen und Erbrechen. In diesem Stadium der Krankheit ist eine klinische Diagnose nicht möglich. Ein Frühzeichen der beginnenden hämorrhagischen Diathese sind *subkonjunktivale Blutungen*. Sie gehen *allen anderen Erscheinungen um Stunden voraus* (Herrlich). Dann beginnen petechiale Blutungen der Haut. Im Gegensatz zur Scharlachröte verschwinden sie auf Fingerdruck nicht. Bald bluten die Patienten aus der Nase, aus dem Zahnfleisch, aus Injektionsstellen, aber bevor es noch zu drastischen Symptomen kommt, werden sie komatös und sterben. Das Schicksal der Kranken erfüllt sich innerhalb von 24–36 Stunden.

Einen etwas langsameren Verlauf hat eine zweite Form der primär-hämorrhagischen Pocken, frz. „*Variole bronzée*“ genannt. Hier sehen wir noch die Andeutung eines papulösen Exanthems von dunklem Bronzeton, aus dem sich an einzelnen Stellen dann auch noch Bläschen mit blutigem Inhalt entwickeln. Daneben gehen die anderen Symptome der hämorrhagischen Diathese stürmisch weiter, aus den Petechien der Haut werden größere Extravasate. Zu den subkonjunktivalen Blutungen gesellt sich ein hämorrhagisches Ödem der Lidspalten, das sich auf das lockere Gewebe der Umgebung fortsetzt, so daß die Augen von schwarzblauen Ringen umgeben sind. Gleichzeitig verstärken sich die hämorrhagischen Infiltrate in der Mund- und Rachenschleimhaut. Diffuse Blutungen aus allen Körperöffnungen bleiben nicht aus. Der von Anfang an eiweißhaltige Urin wird ebenfalls blutig. Sanguinolentes Erbrechen und blutige Diarrhoeen können sich zeigen. Bei Schwangeren ist Abortus oder Frühgeburt die Regel. Ein schaumiges Sputum kündigt den Beginn eines Lungenödems und das nahende Ende an. Die Krankheitsdauer ist selten länger als 4–5 Tage. Eine Zusammenstellung von 39 Fällen mit primär-hämorrhagischem Verlauf aus unserer Tabelle 17 und einer Tabelle von Bras ergab eine durchschnittliche Krankheitsdauer von 3,9 Tagen. Die zweite Krankheitswoche hat noch kein Kranker mit echter *Purpura* erlebt.

Im pathologischen Bild unterscheidet sich die *Purpura variolosa* zwar hinsichtlich der Intensität, aber nicht im prinzipiellen von den Befunden, die man bei den anderen Verlaufsarten der *Variola* erhebt (*Bras*). Die hämorrhagische Diathese tritt auch an den inneren Organen in Erscheinung. Es finden sich Petechien oder flächenhafte Ekchymosen. Hämorrhagische Exsudate bilden sich besonders in der Pleurahöhle und im Perikard. Massiv sind ferner die Blutungen in dem lockeren Bindegewebe des Mediastinums wie auch des retroperitonealen Raumes. Man hat die ungewöhnlich starken Kreuzschmerzen auch mit Blutungen in die Nierenkapseln in Verbindung gebracht. Die alleinige Ursache sind sie sicher nicht, da Kreuzschmerzen auch bei der einfachen *Variola* schon zu einem Zeitpunkt auftreten, zu dem wir noch keine Blutungen erwarten dürfen. Das Urogenitalsystem ist ferner an der hämorrhagischen Diathese stark beteiligt, sehr selten sind aber Hämorrhagien in der Leber, in der Milz und im Zentralnervensystem.

Wir hatten die Möglichkeit, von 11 Patienten mit *Purpura variolosa* die Blutbilder zu erhalten (Tabelle 17). Es handelt sich um Kranke aus der Epidemie in Bombay von 1958. Die Werte unterscheiden sich nicht von denen, die wir auch bei den normalen Verläufen der *Variola* sehen. Eine Leukozytose ist meist, eine Lymphozytose regelmäßig vorhanden. Auch die Monozyten waren, mit zwei Ausnahmen, erheblich vermehrt, unregelmäßig dagegen die Zahl der Eosinophilen. Blutungs- und Blutgerinnungszeit

Tabelle 17-

Blutwerte bei 11 Patienten mit Purpura variolosa

Pat. Nr.	Err. Müll.	Hb g%	Leukos ges	Polymorph-kernige %	Lymphozyten %	Monozyten %	Eosinophile %	Blutungszeit (Min.)	Gerinnungszeit (Min.)
173	3,0	10,5	10800	58	27	9	■	19	7
174	3,3	9,0	10000	30	60	8	2	24	■
175	3,2	9,0	26000	20	50	29	1	25	mehr als 60
176	3,6	11,5	10000	25	52	22	1	12	10
177	4,8	11,0	21000	35	40	24	1	18	10
178	4,15	11,0	9000	27	51	18	4	12	44 Stunden
179	4,1	12,0	15300	23	47	27	3	20	15
180	3,5	13,0	11000	25	55	19	1	—	mehr als 48 Stunden
181	3,6	11,5	15000	22	65	10	3	10	■
182	3,5	11,5	11700	30	54	15	1	16	—
183	4,1	14,0	13000	23	45	30	■	10	23

waren bei allen Patienten verlängert. Die Bestimmung der letzteren ergab besonders extreme Werte. Bei den verhältnismäßig wenigen Untersuchungen, die vorgenommen wurden, konnte man auch eine starke Verringerung der Thrombozytenwerte feststellen (Riedel, zitiert bei Friedemann).

Über die Ursache der Purpura variolosa wissen wir nicht Bescheid. Man hat die Erkrankung mit der Virulenz des Erregers in Zusammenhang gebracht und behauptet, sie werde nur bei schweren Epidemien beobachtet. Bei der Seltenheit des Ereignisses läßt sich diese Behauptung schlecht widerlegen. In endemischen Pockengebieten, wie z. B. in Indien, gibt es in der Tat Jahr mit besonderer Häufung schwerster Verläufe.

Einige der älteren Autoren (Lit. bei Friedemann) sahen das Wesen der Purpura variolosa in einer Mischinfektion mit Bakterien. Man fand öfter Kokken im Blut. So stellte Arndt bei 9 Untersuchungen dreimal Streptokokken und dreimal Pneumokokken fest. Bei unserem eigenen Material waren unter sechs Kontrollen einmal vergrünende Streptokokken nachweisbar, zweimal wuchsen, wahrscheinlich sekundär, Keime der Alkaligenes-Gruppe. Es ist möglich, daß der bakteriellen Begleitinfektion eine Bedeutung zukommt, beweisend sind diese meist im agonalen Stadium festgestellte Bakteriämien nicht.

Andere Überlegungen befassen sich mit dem individuellen Faktor, der möglicherweise für das Zustandekommen der Purpura variolosa verantwortlich ist. Eine Agammaglobulinämie ließ sich nicht feststellen. Die Elektrophoresekurven bei 4 unserer Patienten waren im wesentlichen normal. Verschiedene Autoren vermuten allergische Mechanismen und stützen sich auf eine Theorie, die bereits von Pirquet aufgestellt hat. Er war der Ansicht, die Purpura variolosa komme nur bei Geimpften vor und sei eine allergisch-hypersensibilisierende Form der Pocken. Die Erfahrung lehrt, daß dies nicht zutrifft, da sicher auch Nichtgeimpfte an Purpura erkranken. In der Tabelle 18 sind einige Daten aus den Krankenblättern von 25 Patienten des City Fever Hospital Bombay (1958) wiedergegeben. Die Mehrzahl der Krankheitsabläufe wurde von uns selbst beobachtet und die Angaben über vorausgegangene Impfungen durch den Nachweis der Impfnarben kontrolliert.

Es ist bemerkenswert, daß von diesen 23 Kranken 13 Impfnarben zeigten. Darunter befanden sich zwei Patienten, bei denen die letzte Wiederimpfung nach glaubhafter Angabe 6 Monate bzw. 1 Jahr zurücklag. Von dem in Tabelle 21 aufgeführten Krankengut des indischen Hospitals waren etwa 20% der Patienten geimpft. Hier hatte es sich also um Variolois gehandelt. Die Zahl von 13 Geimpften unter den oben aufgeführten 23 Purpurafällen überschreitet die zufallsbedingte Abweichung und bestätigt die von v. Pirquet, aber auch von anderen Autoren gemachte Feststellung der erhöhten Disposition Geimpfter.

Im Gegensatz zur Variola pustulosa haemorrhagica ist die Purpura variolosa vorzugsweise eine Erkrankung jugendlicher Menschen. Die nachfolgende

Aufstellung, die wir durch die Fälle von *Bras* erweiterten, ergibt ein Durchschnittsalter von 26,5 Jahren mit dem höchsten Prozentsatz unter den 20- bis 30jährigen.

0-10	11-15	16-20	21-25	26-30	31-35	36-40	41 u. mehr J
4	—	6	14	14	6	3	3

Zur Kritik dieser Zahlenangabe muß man allerdings einwenden, daß das Durchschnittsalter der Menschen in Ländern, wo die Pocken endemisch sind, die Grenze von 30 Jahren kaum übersteigt. Eine zahlenmäßig nicht zu belegenden, persönliche Erfahrung spricht für die auch in der bisherigen Literatur vertretene Auffassung, daß es sich meist um jugendliche Menschen in gutem Allgemeinzustand handelt. Eine Geschlechtsdisposition konnten wir nicht nachweisen. Der Anteil der männlichen und weiblichen Patienten war ziemlich gleich. Die besondere Gefährdung der graviden Frauen und der Wöchnerinnen ist ein allgemeines Charakteristikum der Variola und macht sich aus diesem Grunde auch bei dem schweren Verlauf bemerkbar. Von den 10 weiblichen Patienten der Tabelle 18 waren 5 zu Beginn ihrer Krankheit gravid. Wir dürfen dies als eine Mindestzahl auffassen, da die diesbezüglichen Erhebungen erschwerten. So mußte die Befragung oft über zwei Dolmetscher laufen, weil auch das einheimische Personal sich mit den aus verschiedenen Gebieten Indiens stammenden Patienten nicht verständigen konnte.

Fassen wir die wesentlichsten Merkmale der primär-hämorrhagischen Variola zusammen. Im Vordergrund stehen der stürmische Beginn und die Schwere der Infektion. Bei keiner anderen Verlaufsart haben wir im Blut eine so große Virusmenge entdecken können. Sie betrug das Hundertfache der Zahlen, die wir z. B. bei Variola discreta fanden (s. Tabelle 14). Die Virämie verschwindet nicht nach 2-3 Tagen, sondern hält bei der Purpura variolosa bis zum Tode des Kranken in unverminderter Stärke an. Es ist die Intoxikation durch die Übersättigung mit dem Erreger, an welcher der Kranke dann zugrunde geht.

Die Ursache für diesen atypischen Verlauf kennen wir nicht. Es ist nichts erklärt, wenn wir von einem Wandel in der Organotropie des Erregers sprechen. Wir dürfen aber annehmen, daß der ungeheuren Vermehrung keine humorale Abwehr entgegengesetzt wird. Das Fehlen der hämagglutinationshemmenden Antikörper (s. S. 81) könnte in diesem Sinne gedeutet werden. Auch wissen wir aus der Klinik der Vakzination, daß gewebliche und humorale Immunität sich in sehr verschiedener Stärke entwickeln können. Es wäre also denkbar, daß auf dem Boden einer besonderen Disposition die Fähigkeit zur humoralen Antikörperbildung verlorengegangen ist. Reste einer geweblichen Immunität können beim Geimpften die Hautmanifestation verhindern und so das Persistieren der Virämie fördern. Wir müssen uns aber

Tabelle 18:

Krankheitsverlauf bei 23 Patienten mit *Purpura variolosa* (Bombay 1958)

Pat. Nr.	Alter u. Geschl.	Impf-nar-ben	Haut-röte	Sub-konj. Blu-tung	Petechien	HA-mat-urie	Allgemeine Blutungen	Papeln	Gravidität	Tot-ale (Tag)
42	23 w	o	+	+	überall	?	Injektionsstellen	o	Mens III grav.	II
43	28 w	+	o	+	überall	+	Mund-Naso Vagina	o		4.
44	25 w	o	o	+	wenige a. Leib	?	Mund	ca. 10 Arme		4
76	20 m	o	+	+	wenige	?	Mund-Naso	o		?
77	20 w	+	o	+	Gesicht	+	Mund-Naso	o	Abort 2. Tag	3
78	26 m	o	+	+	Rumpf	+	Mund-Naso	wenige		?
80	27 w	o	o	+	Beine	+	Mund Nase	o	Abort 3. Tag	3.
93	25 m	o	+	+	wenige a. Leib	+	—	—		5
95	18 w	o	o	o	Stamm Extrem	?	Mund-Vagina Injastellen	—		?
99	22 w	o	o	+	wenige a. Stamm	?	—	4-5 Gesicht	Abort 4. Tag	5.
91	21 m	o	o	+	Stamm	o	Inj stellen blut. Erbroch.	(+) Gesicht		?
155	28 m	+	o	+	überall	+	Mund Nase	(+) Ges. Arme		?
173	30 m	+	+	+	überall	+	Mund-Naso Injastellen	o		6
174	25 m	+	o	+	überall	+	Mund-Naso	(+) Gesicht		7.
175	28 w	+	+	+	Leib	+	Mund-Naso	(+) Beine		7.
176	23 m	+	+	+	Rumpf	+	Mund Nase	(+) Gesicht		6.
177	25 w	+	+	+	Gesicht Rumpf	+	Mund-Naso Vagina	4-5 Gesicht	Abort 2. Tag	6
178	30 m	+	+	+	überall	+	Mund-Naso Injastellen	4-5 Gesicht		6.
179	27 m	+	o	+	Rumpf	+	Mund-Naso	(+) Extrem.		6

Fortsetzung von Tabelle 19

Alter	Alter u. Geschl.	Impf- nar- ben	Reak- tion	Sub- kon- fusa- tion	Petechien	HA- mat- urie	Allgemeine Erfahrungen	Papeln	Gravidität	Tod am (Tag)
180	32 m	+	+	+	überall	+	Mund-Nase	3-4 Arros		5.
181	7 w	+	+	+	überall	+	Mund-Nase	(+) Gesicht		5.
182	20 m	+	+	+	überall	+	Mund-Nase	(+) Ges. Beine		5
183	28 m	+	+	+	überall	+	Mund Nase	(+) Gesicht		7

bewußt sein, daß auch dieser Erklärungsversuch nur eine Hypothese ist. Insbesondere wissen wir nicht, ob und auf welche Weise allergische Mechanismen für die Entwicklung einer Purpura variolosa verantwortlich sind.

8. Abweichungen vom regulären Verlauf der Variola

Wie schon zur Frage der Disposition und Resistenz ausgeführt, gibt es Abstufungen der individuellen Reaktionslage und demgemäß Variationen des klinischen Bildes. Wir haben sie in den vorausgehenden Kapiteln besprochen. Unabhängig davon sind die Modifikationen des Krankheitsgeschehens, welche auf einer Immunität beruhen. Soweit diese nicht in der Lage ist, den Erreger primär unschädlich zu machen, beeinflusst sie den Ablauf der Symptome in mannigfacher Weise. Dabei können wir im individuellen Krankheitsfall den Grad der noch vorhandenen Immunität nur gefühlsmäßig beurteilen, ist diese doch lediglich ein Faktor in dem gesamten Abwehrpotential, das der menschliche Organismus gegen den Erreger aufbringt.

a) Die Erkrankung des Neugeborenen (Tafel III-IV)

Im allgemeinen führt die Infektion einer Schwangeren zum Tode der Frucht und zum Abortus. Tritt dieses Ereignis ausnahmsweise nicht ein und wird das Kind ausgetragen, so kann es alle Symptome einer in utero durchgemachten Infektion zeigen.

Über Embryopathie bei den Pocken ist nichts bekannt. Ein Fall von Katarakt eines Neugeborenen, dessen Mutter im dritten Schwangerschaftsmonat eine Variolainfektion überstanden hat, wurde publiziert. Ein gesund geborenes Kind, das keinerlei Zeichen einer durchgemachten Infektion aufweist, kann sich trotzdem mit dem Virus auseinandergesetzt haben. Die Vakzination geht bei solchen Kindern nicht an (Collier). Ob es sich allerdings um eine erworbene Immunität handelt, ist zweifelhaft, fehlt doch dem

Fetus die Fähigkeit zur Antikörperbildung. Möglicherweise spielt hier auch der Begriff der aktiven Toleranz herein, doch wissen wir über dieses Phänomen noch zu wenig. Das Nichtangehen der Impfung läßt sich auch durch den Gehalt an mütterlichen Antikörpern erklären, die nach durchgemachter Variola quantitativ sicher zahlreicher sind, als wenn die Mutter nur vakziniert worden wäre.

Erfolgt die Infektion der Mutter erst gegen Ende ihrer Schwangerschaft, so kann das Kind mit allen klinischen Erscheinungen der Krankheit geboren werden. Marsden und Greenfield (zitiert bei Downie) errechneten bei dieser intrauterinen Übertragung eine Verkürzung der Inkubationszeit um 2–3 Tage. Sie sahen darin eine Parallele zu den Vorgängen bei der inokulierten Variola.

Wird das Neugeborene erst nach der Geburt infiziert, sei es von der Mutter, sei es von der Umgebung, so hängt sein Schicksal von der Menge der Antikörper ab, welche durch das mütterliche Blut übertragen wurden. Oft ist dieser passiv übernommene Schutz groß genug, um die Infektion zu verhindern oder den Verlauf der Erkrankung sehr zu mildern. Auf Grund von Beobachtungen bei der Vakzination wissen wir, daß diese übertragenen mütterlichen Antikörper bis über den dritten Lebensmonat hinaus noch nachweisbar sind. Die Kinder, die innerhalb dieser Lebensperiode an Variola erkrankten, kommen meist mit dem Leben davon, während im späteren Alter mit dem Verschwinden des Schutzes die Letalitätszahlen außerordentlich ansteigen. Sie erreichen 50–60% (Tab. 21).

Der mildere Verlauf der Säuglingsvariola war bereits den früheren Ärzten bekannt (Sarcone, ferner Lit. bei Eimer). Aber erst die Altersklassenberechnungen von Kisskalt und Stoppenbrink lieferten exakte Unterlagen. Es zeigte sich, „daß relativ am wenigsten Säuglinge im ersten Lebensmonat an Pocken starben“. Im 3. und 4. Lebensvierteljahr war die Sterblichkeit zwei- bis dreimal so hoch als vorher.

Nach eigener Erfahrung zeigt diese frühkindliche Variola ein kaum merkbares Initialstadium. Der humorale Schutz verhindert wohl die Entwicklung toxischer Symptome. Das Exanthem bildet sich beschleunigt aus bei ziemlich gleichzeitiger Reife. Die Pusteln sind typisch lokalisiert, stehen isoliert, sitzen etwas oberflächlich, und die umgebende Haut ist kaum infiltriert. Auffallend ist die Neigung zur Bildung großer Blasen. Die Verschorfung setzt sehr rasch ein, die Krusten fallen früher ab als bei der Variola der Erwachsenen, und die verbleibenden Narben sind weniger tief. Auch die Schleimhautbeteiligung ist sehr gering. Komplikationen sind seltener, wir sahen aber zweimal eine Hodenschwellung (Tafel III).

Die nachfolgende Krankengeschichte betrifft einen Fall aus der Epidemie in Bombay von 1938.

Patient Nr. 152 (männl. 14 Tage alt, Tafel IV) wurde am 25. 1. 1938 von einer gesunden Mutter geboren. Diese war gegen Pocken geimpft, zeigte deutlich Erstimpfnarben am Arm und bekam laut glaubhafter Angabe jedes Jahr eine Revakzination. Das Kind war bei der Geburt scheinbar gesund, entwickelte aber am 6. Tag einen

typischen Pockenausschlag vom diskreten Typ Acht Tage später setzte schon die Abschuppung ein Wegen eines Oberschenkelabszesses und einer Verdauungsstörung blieb das Kind bis 26. 2. im Hospital, wurde dann geheilt und in gutem Allgemeinzustand entlassen

In den letzten Wochen der Schwangerschaft der Mutter erkrankte deren 5jähriger Sohn an Pocken Er starb drei Stunden vor ihrer Niederkunft

Die bisher in der Literatur berichteten transplazentaren Übertragungen der Variola erfolgten durch kranke Mütter Die Übertragung durch eine gesunde Mutter wurde nur sehr selten beobachtet (Ältere Literatur bei Eimer, ferner Bancroft, 1904, Lynd, 1932) Bei einem jüngst publizierten Fall (Narayana Rao und Mitarbeiter) hat es sich ebenfalls um das Kind einer gesunden Mutter gehandelt, das drei Tage nach der Geburt an einem milden Pockenausschlag erkrankte Das Variolavirus wurde im Tierversuch am Affen, ferner am Es nachgewiesen In unserem Fall unterblieb die Laborkontrolle, da im Rahmen der Epidemie und auf Grund des typischen Exanthems an der Diagnose nicht zu zweifeln war Unter Einbeziehung eines Initialstadiums können wir den Beginn der Erkrankung auf den 4. Tag nach der Geburt verlegen Der Übertritt des Virus erfolgte also in den letzten Tagen der Schwangerschaft Zu dieser Zeit muß die Mutter, angesteckt von dem anderen Kind, das Virus aufgenommen und ohne sichtbare eigene Krankheitszeichen an den Fetus weitergegeben haben Damit kommen wir zum Problem der inapparenten Variolainfektion, das später noch ausführlicher behandelt werden soll

Der Mechanismus einer solchen transplazentaren Übertragung ist allerdings schwer zu verstehen. Hatte die Mutter genügend Abwehrstoffe, um die Manifestation der eigenen Krankheit zu verhindern, so müssen diese Antikörper auch auf den kindlichen Organismus übergegangen sein Nach Collier zeigt der Titer der hämagglutinationshemmenden Antikörper in 95% eine Übereinstimmung zwischen Mutter und Kind Im unserem Fall war aber der passive Schutz offenbar zu gering, um das Haften der Infektion im Fetus zu verhindern.

b) Variolois (Tafel XXXII und XXXIII)

Wir verstehen darunter die Pockenerkrankung eines Organismus, der bereits früher mit dem Variola- oder dem Vakzinevirus Kontakt bekommen hatte Der englische Arzt Thompson hat die im 2. Jahrzehnt des vergangenen Jahrhunderts aufflackernden Erkrankungen bei Geimpften als echte Pocken erkannt, die sich gegenüber der Variola lediglich durch kürzere Dauer und gutartigen Verlauf unterscheiden Er bezeichnete sie als Varioloide, ein Begriff, der dann weniger gut bei uns in Variola abgewandelt wurde Es handelt sich also um die Erkrankung von Menschen, welche entweder die natürliche Infektion, eine Variolation oder eine Vakzination früher durchgemacht hatten, und bei denen der erzielte Schutz von Anfang an ungenügend ausgebildet oder im Laufe der Jahre wieder verlorengegangen war

Variolois gab es auch schon vor der Einführung der Vakzination, nur fiel die Erkrankung als Sonderform nicht auf. Erst das häufigere Vorkommen um 1820, in den Jahren, als der Impfschutz der nach Edward Jenner geimpften Bevölkerungsgruppe nachzulassen begann, erkannte man die Variolanatur dieser Seuche.

Die Bezeichnung „Varioloide“ hat bis in die heutige Zeit zu Mißverständnissen geführt. Es ist nicht eine „pockenähnliche“ Erkrankung, sondern sind die Pocken selbst, die hier in Erscheinung treten. Es handelt sich nicht immer um eine milde Form. Auch ist es falsch, die Erkrankung des Geimpften oder Teilimmunen mit Variola minor, den milden Pocken, in einen Topf zu werfen. Die Verniedlichung, welche dem Begriff „Variolois“ anhaftet, entspricht nicht den Konsequenzen und hat schon oft zur Vernachlässigung der notwendigen Abwehrmaßnahmen verleitet.

Zur Erklärung der Krankheitsvorgänge müssen wir auf die Ausführungen über die Immunität zurückgreifen. Der durch eine vorausgegangene Krankheit oder durch Impfung erreichte Schutz kann teilweise verlorengehen. Kommt es zu einem neuen Kontakt mit dem Virus, so bestimmen die entstehenden Wechselwirkungen zwischen Menge und Virulenz der Erreger und dem noch vorhandenen Grad der Immunität, wie auch die jeweilige Reaktionslage des Organismus den individuellen Ablauf der Erkrankung.

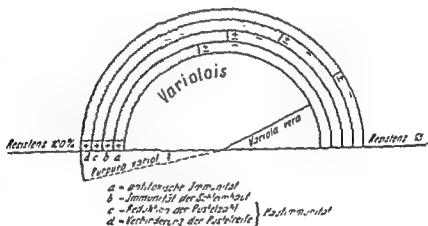


Abb 3b Spektrum der Abwehr bei Variolois

Zum Verständnis der möglichen Variationen wird in Abb 3b ein Spektrum der Abwehr wiedergegeben. Wir sind uns dabei bewußt, daß eine derartige Konstruktion immer nur ein Hilfsmittel sein kann, um den Verlauf der Geschehnisse etwas einfacher darzustellen, denn wir wissen über die wahrscheinlich viel komplizierteren Vorgänge der geweblichen und humoralen Abwehr noch viel zu wenig.

Wie bereits ausgeführt, können wir die *Variola-* bzw. *Vakzineimmunität* in verschiedene Faktoren aufgliedern. Der Schutz richtet sich gegen die Intoxikation und gegen die Virusaussaat über das Blut, gegen die Organmanifestation und gegen die Aktivität des Erregers in der einzelnen Pustel. Im Laufe der Zeit gehen diese Teilfunktionen der Abwehr verloren, und zwar zuerst die antitoxische Immunität und die Abwehr gegen die Virusverbreitung im Blut (Verschwinden der virusneutralisierenden Serumantikörper), dann die Abwehr gegen die Lokalisation in den Schleimhäuten und in der Haut. Zuletzt verschwindet die Fähigkeit, die Vorgänge der Pustelreife zu verhindern.

Man hat mit Recht die Variolois mit der Revakzination verglichen. Die klinische Symptomatik erhält ihre Prägung durch allergische Vorgänge, die sich in der Beschleunigung und in der Überstürzung der Reaktionen bemerkbar machen. Im Gegensatz zur strengen Stadieneinteilung bei der Variola sehen wir, daß die einzelnen Phasen bei der Variolois zeitlich verschoben sind.

Das *Inkubationsstadium* wird von den einzelnen Autoren verschieden angegeben. Die Analogie zur Revakzination brachte von Pirquet zu der Auffassung, sie müsse verkürzt sein. Nach Jodemann unterscheidet sich dieses Stadium nicht von dem der echten Variola, auch Friedemann teilt diese Auffassung. Er bringt aber eine Tabelle von 18 Varioloisfällen, deren Inkubationszeiten er genau berechnete. 14 Patienten erkrankten nach 12 bis 14 Tagen, zwei nach 15 Tagen und je einer nach 5 und 17 Tagen. Eine Inkubationszeit von 16 Tagen fiel Schmutz gelegentlich der Epidemie in Thrazien auf. Einige gesicherte Daten vermittelten uns die Pockenvorkommen der letzten Jahre. Während der Epidemie von Glasgow (Diagramm S. 200) lagen bei 16 Kontaktfällen die Inkubationszeiten zwischen 12 und 14 Tagen. Bei einem Fall betrug das Intervall aber 17 Tage. Die Heidelberger Epidemie hat uns ferner zwei einwandfreie Beobachtungen vermittelt (siehe Diagramm Abb. 42), bei einem Kranken waren es 9, bei einem anderen 17 Tage. Bei allen epidemiologischen Überlegungen muß man also an die Möglichkeit einer verlängerten wie auch einer verkürzten Inkubationszeit denken.

Das *Initialstadium* verläuft bald leicht, bald stürmisch. Letzteres wird dann der Fall sein, wenn die antitoxische Immunität bereits verschwunden ist. Eine schwere Initialphase zeigt alle Symptome, die auch der Variola eigen sind, nämlich hohes Fieber, Kopfschmerzen, Delirien, vor allem die diagnostisch so wichtigen heftigen Kreuzschmerzen und bei Männern auch die Hodenschmerzen. Mit dem Abfall des Fiebers am 4. Tag kann aber die Krankheit beendet sein und ein weiterer Temperaturanstieg ausbleiben (Abb. 37).

Die Erscheinungen der *Eruptionsphase* sind in den möglichen Variationen sehr mannigfaltig. Je nach dem Grad der vorhandenen Abwehr ist die Zahl der auftretenden Effloreszenzen sehr verschieden. Manchmal sind es nur wenige, die man suchen muß. 4–5 Papeln im Gesicht oder an anderer Stelle werden fast regelmäßig übersehen oder mit Akne verwechselt. Ein Hilfsmittel der Diagnostik ist die anfängliche Härte dieser Eruptionen. Es kann

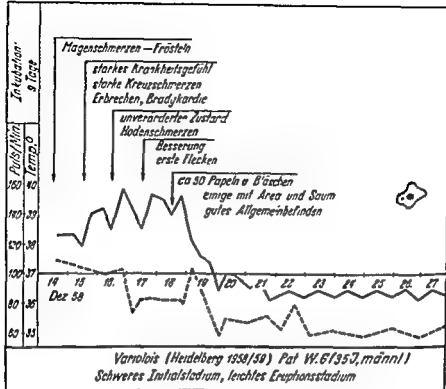


Abb 37

aber auch bei Variolois zu einer dichten Aussaat kommen (Abb 39), die in ihrer Lokalisation dem Hautausschlag der echten Pocken gleicht. Am deutlichsten macht sich die noch vorhandene Restimmunität bei der Entwicklung der einzelnen Pockeneffloreszenzen bemerkbar. Hin und wieder bleibt diese Entwicklung bereits im Papelstadium stehen und geht dann unmittelbar über in die Phase der Abtrocknung. In anderen Fällen wächst beschleunigt ein Bläschen heran, und das Stadium der Reife ist bereits am 5. Tag erreicht. Charakteristisch für Variolois sind die Pustelnachschübe. Zwischen den schon ausgebildeten Blasen erscheinen neue Flecke und Papeln, und so bietet sich schließlich nicht das Bild der gleichmäßigen Reife wie bei der Variola, sondern die verschiedensten Entwicklungsstufen stehen nebeneinander (Tafel XXXII und XXXIII).

Auch bei sehr dichter Aussaat und das begleitende Ödem der vermisst man jedoch selten. Er Anfangstadien immer vor dieser Phase.

iolis d'
oten He,
der

Vorgänge
reszenzen
h in den
ung in
Rev

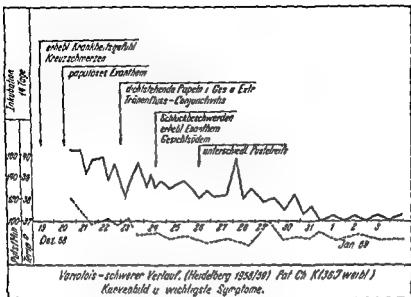


Abb 33

nation Auch eine zentrale Abblässung der Hautröte mit *verstärkter Randzone* ähnlich der Wiederimpfungsarea kann man bei Variolois bemerken, ein Phänomen, auf das bisher noch nicht aufmerksam gemacht wurde (Abb 37)

Gleich den anderen Stadien des Krankheitsverlaufes erfolgt auch die Abtrocknung und Krustenbildung beschleunigt und ist durchschnittlich nach 8 Tagen beendet. Die wesentlich dünneren Borken haften oberflächlicher und fallen darum rascher ab als bei der Variola. Die zurückbleibenden Narben sind nicht sehr tief. Meist sieht man nur bräunlich pigmentierte Stellen, die bald wieder aufhellen. Der abortive Verlauf der Eruption und Suppuration bringt es mit sich, daß bei Variolois ein zweiter Fieberanstieg meist fehlt. Lediglich bei sehr dichter Aussaat kann die Temperatur für 1-2 Tage einmal ansteigen. Eine interessante Erscheinung bei Variolois ist das „Symptom der Narbe“. Aufmerksame Patienten beobachten im Laufe der Eruptionsphase eine Rötung der Erstimpfnarben, manchmal verbunden mit einem bohrenden Schmerz. Die Narbengegend ist deutlich hyperämisch und infiltriert. Bei dichter Aussaat des Pockenexanthems bleibt die frühere Erstimpfarea dann sichtbar ausgespart. Neuere Beobachtungen über dieses Phänomen stammen von Stéphan sowie von Franco. Man kann sich diese Reaktion nur erklären, wenn man annimmt, daß in dem Narbengewebe eine lokale allergische Reaktion vor sich geht.

Die Schleimhautbeteiligung ist bei Variolois sehr unterschiedlich. Schluckbeschwerden und katarrhalische Erscheinungen fehlen selten, doch steht die geringe Intensität derselben in keinem Verhältnis zu den schweren Prozessen bei der Variola. Wir dürfen annehmen, daß bereits mit Beginn der Virämie der Erreger sich auch in den Schleimhäuten lokalisiert, hier in seiner Vermehrung aber ebenfalls gehemmt wird, so daß nur oberflächliche Prozesse resultieren. Sie heilen entsprechend schnell ab und brauchen klinisch kaum aufzufallen. Der Virusnachweis ist aber auch beim Varioloiskranken öfters geglückt. Von großer Bedeutung sind die spezifischen Geschwüre, die sich hin und wieder in den Krypten und Nischen der Tonsillen, in den Lymphfollikeln der Zunge oder des Rachens verhältnismäßig lange halten. Der Varioloispatient ist ja meist in gutem Allgemeinzustand und bleibt nicht zu Hause. Wird seine Krankheit nicht diagnostiziert und er nicht isoliert, kann er weit mehr streuen und den Erreger weiter verbreiten, als es dem Variolakranken möglich ist. Diesen zwingt die Schwere seiner Symptome, auch wenn die Krankheit nicht erkannt wird, frühzeitig zur Bettruhe und damit zur freiwilligen Isolierung. Die Podeneinschleppung in Heidelberg ist ein lehrreiches Beispiel für die Überträgerrolle des erscheinungsarmen Varioloispatienten.

Die Variationsbreite der klinischen Erscheinungen bei Variolois reicht vom symptomlosen Zustand bis zum vollentwickelten Pustelbild einer nichtmodifizierten Variola. Das Spektrum in Abb 36 ist ein Versuch, die vielen Möglichkeiten anschaulich zu machen. Die unterschiedliche Dauer der einzelnen Immunsfaktoren erklärt uns auch, warum bald das eine oder andere Symptom in den Vordergrund tritt. Mit Rücksicht auf die Tatsache, daß auch der Geimpfte durch die Purpura variolosa bedroht ist, haben wir diese unter den schweren Verlaufsformen bereits abgehandelte Krankheit mit in das Schema aufgenommen. Auf den hypothetischen Charakter dieses Erklärungsversuches wird aber nochmals aufmerksam gemacht.

Das raschere Verschwinden der humoralen Abwehr bringt es mit sich, daß die Mehrzahl der Infizierten den oben beschriebenen Krankheitsablauf mit stärkerer Initialphase aufweist. Die Blutbefunde unterscheiden sich darum nicht wesentlich von denen bei Variola. Leukopenie mit nachfolgender Leukozytose sowie Vermehrung der Lymphozyten und lymphoidzelligen Elemente finden sich immer. Diese Tatsache ist für die Diagnostik von großer Bedeutung.

Ein Krankheitsverlauf aus der Heidelberger Epidemie soll die Klinik der Variolois nochmals illustrieren.

Patient W. G. (männl. 35 J.) als Kleinkind und in der Schulzeit erst- und wiedergeimpft, 4 Impfnarben vorhanden (Kurvenbild s. Abb 37).

11 12 1935 am Tag vorher Magenschmerzen, jetzt Frösteln und Fieber,

15 12 Fieber, sehr starke Kreuzschmerzen, starkes Krankheitsgefühl, Erbrechen,

16 12 unverändert schweres Krankheitsgefühl, starke Kreuzschmerzen und vor allem sehr unangenehme Hodenschmerzen, psychisch überreizt, schlaflos.

17 12 Besserung des Allgemeinbefindens, Hodenschmerzen verschwunden, Kreuzschmerzen leichter. Erscheinen der ersten Flecken.

19 12 - Abfieberung, guter Allgemeinzustand, weitere Zunahme der Effloreszenzen, unterschiedliche Entwicklung, einzelne Pusteln von unregelmäßig begrenzter Area umgeben, die durch zentrale Abblässung in der Mitte einen stark-geröteten Randsaum aufweist,

22 12 - Beginn der Abkrustung, unverändert guter Allgemeinzustand,

23 12 - alle Schorfe abgefallen.

c) Vakzination und Variola (Tafel XXXI und XXXII)

Wie bereits ausgeführt, ist das im vorstehenden Kapitel gezeichnete Bild der Variolois eine Folge der Auseinandersetzung zwischen dem Erreger und einem teilimmunen Organismus. Es muß also zum Beispiel eine Impfung kürzere oder längere Zeit vorausgegangen sein. Erfolgt die Impfung erst nach der Ansteckung, so ergeben sich verschiedene Möglichkeiten der gegenseitigen Beeinflussung.

Bei jeder Pockenepidemie werden Kontaktpersonen geimpft, die sich bereits in der Inkubationsphase der Variola befinden. Man hat diesem Zusammentreffen von Impfung und Pockenerkrankung seit jeher Beachtung geschenkt. Teils ging man von dem Gedanken aus, jede Chance zu nützen, um noch einen Schutz zu erzielen, andererseits wurden auch Befürchtungen laut, es könnte die Kollision von Impfreaktion und Variolalexanthem eine Verschlimmerung herbeiführen.

Über Beginn und Dauer des Impfschutzes hat man schon seit mehr als 150 Jahren Erfahrungen gesammelt. Es ist hier nicht der Platz, auf die Vakzinationslehre näher einzugehen. Lediglich sei erwähnt, daß sich in der Regel ab dem 7. Tage nach der Impfung eine Vakzineimmunität entwickelt. Da wir bei der Variola mit 12–13 Tagen Intervall rechnen können, hat eine frühzeitig ausgeführte Schutzimpfung unter Umständen noch einen günstigen Einfluß. Allerdings gibt es individuelle Schwankungen. Eine Vakzineimmunität kann sich verspätet ausbilden oder die Inkubationszeit einer Variola sich auch einmal verkürzen. Périot belegt dies durch eine Beobachtung aus der Epidemie von Marseille 1952.

Hanna hat 1913 eine wenig bekanntgewordene Studie den zeitlichen Beziehungen zwischen Vakzination und dem Ausbruch einer Variola gewidmet. Die Tabelle 19 ist seiner Arbeit entnommen. Wir erschen daraus, daß eine Erstimpfung, die noch bis zum 8. Tag nach der Infektion ausgeführt wird, die Krankheitserscheinungen abschwächen kann. Der Verfasser glaubt an einen positiven Effekt, auch wenn die Impfung wesentlich später zur Ausführung kommt. Friedemann wendet sich gegen diese Auffassung und bringt kasuistisches Material.

Es ist schwierig, einwandfreie Beobachtungen über die gegenseitige Beeinflussung von Vakzination und Variola zu sammeln. Sowohl die Erhebungen über Krankheitsbeginn als auch die Feststellungen über Impferfolge bergen eine Fülle von Fehlermöglichkeiten in sich.

Das Auftreten von Variola trotz kürzlich vorgenommener, erfolgreicher Vakzination wurde in der Literatur mehrmals mitgeteilt. So berichtete

Tabelle 19:

Einfluß einer Inkubationsimpfung auf den Verlauf der Variola (nach Hanna)

Nr.	Tag der Krankheit und der Impfung																			Schwere d. Krankh.		
	Inkubationszeit											Inkuba- stadium			Erythors- stadium					leicht	mäßig	schwer
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19			
1	v																			0	0	0
2		v																		0	0	0
3		v																		x		
4		v																		x		
5			v																	x		
6				v																x		
7					v															x		
8					v																x	
9						v														x		
10						v															x	
11							v														x	
12							v													x		
13							v														x	
14								v												x		
15								v													x	
16								v													x	
17									v													x
18									v												x	
19										v												x
20											^											x
21												^										x
22													^									x
23													^									x
24														^								x
25															^							x
26																^				x		
27																	^				x	
28																		^			x	
29																			^			x
30																				^		x

v = Impfung mit Erfolg

^ = Impfung ohne Erfolg

Marsden (zitiert bei Doernie) über Patienten mit Variola minor, die nach dem Infektionstermin erfolgreich vakziniert worden waren. 89mal trat der Pockenausschlag am 12. Tag, 17mal am 13. Tag, 5mal am 14. Tag und 1mal am 15. Tag nach dem Vakzinationstermin auf. Auch während der Epidemie in Heidelberg 1958/59 erkrankten mehrere Kontaktpersonen trotz kürzlich vorausgegangener, sicher erfolgreicher Impfung. Das Intervall betrug bei drei Fällen 22, 29 und 33 Tage. Der Grad der sich entwickelnden Vakzineimmunität hängt ohne Zweifel von dispositionellen Momenten ab. Schließlich kommt es auch auf die Exposition und die Stärke der Infektionsdosis an, ob ein vorhandener Schutz ausreicht.

Unsere eigenen Beobachtungen sind zahlenmäßig gering. Sie berechtigen zwar nicht zu dem Optimismus von Hanna, lassen aber doch erkennen, daß eine in den ersten Tagen der Inkubation gele arte ausgeführte Schutzimpfung die Erkrankung günstig beeinflussen kann (Tafel XXXI u. XXXII). Sie verläuft dann unter dem bereits beschriebenen Bild der Variolois. Ist es gelungen, eine Impfung noch in den ersten zwei Tagen nach dem Kontakt vorzunehmen, so kann ohne Zweifel bei einem Teil der Fälle die Erkrankung ganz ausbleiben oder ein abortiver Verlauf entstehen. Auch eine spätere Impfung zeigt noch eine Wirkung. Zweifelhafte wird der Effekt erst ab der Mitte der Inkubationszeit, also ab dem 6. oder 7. Tag. Es laufen dann Vakzine- und Variolainfektionen nebeneinander ab. Die von einigen Autoren auf Grund theoretischer Überlegungen behauptete Verschlimmerung der Krankheit läßt sich nicht beweisen. Wir haben Patienten gesehen, bei denen sowohl die Impfpustel als auch das Variolaexanthem voll entwickelt waren, und hatten nicht den Eindruck einer ungünstigen Beeinflussung. Es ist allerdings nicht möglich, auf Grund solcher Einzelbeobachtungen ein verbindliches Urteil abzugeben.

Die Impfung während der Inkubationszeit verändert nun nicht nur den variolösen Prozeß im Sinne einer Variolois, auch die *vakzinale Reaktion* erfährt eine *Modifikation*. Die lokalen Impfreaktionen scheinen rascher aufzutreten und erinnern an die beschleunigte Pustelbildung beim Wiederimpfung. Bei ausgeprägterem Variolaexanthem ist das vakzinale Bild dann schwer zu beurteilen. Eigenartig ist das Aufschließen von Papeln innerhalb des Bereiches der Area. Wahrscheinlich führt hier die Hyperämie zu einer bevorzugten Lokalisation des Virus. Auch der Randwall der Vakzinepustel kann mit Variolaefloreszenzen besetzt sein und täuscht dann eine in Wahrheit nicht vorhandene Prominenz vor.

d) *Variola sine exanthemate*

Schon in den alten Berichten wurde viel diskutiert, ob es eine Variola ohne klinische Erscheinungen gäbe. Der neapolitanische Kinderarzt Sarcone, ein sehr gewissenhafter Beobachter, berichtete von einem Fall, wo er durch die erfolglose Impfung die variolöse Natur einer vorausgegangenen leichten Fieberkrankheit bestätigen konnte. Bei jeder Epidemie traten solche Erkrankungen auf, und es war immer schwierig, ihre spezifische Natur zu erkennen. Nach Einführung der Vakzination häuften sich solche Vorkommnisse, und erst in neuerer Zeit ist es gelungen, virologisch wie auch serologisch zu beweisen, daß es sich um echte Variolainfektion handelt.

Ganz allgemein wird die Auffassung vertreten, daß es bei den Pocken gesunde Virusausscheider nicht gibt. Der fließende Übergang zwischen dem Zustand der Gesundheit und den nicht merkbaren Symptomen eines nur sehr leicht an Variolois Erkrankten erubrigt eine Diskussion über dieses Problem. Der erscheinungsarme Variolopatient ist eben in der Praxis für eine bestimmte Zeitperiode der „Virusträger“, wie oben ausgeführt.

Wegen verschiedener Eigenarten in der Symptomatik verdient aber die *Variola sine exanthemate* eine gesonderte Darstellung. Gelegentlich der Epidemie in Vannes (Frankreich 1954) konnten wir bei einem geimpften Patienten, der nur Fieber mit Lungensymptomen, aber keine Hauterkrankung zeigte, am dritten Tage nach Krankheitsbeginn sowohl V- als auch S-Antikörper bei entsprechend hohem Hämagglutinationshemmungstiter nachweisen. Dabei waren die V-Antikörperwerte höher als die S-Werte, was man auch bei der typischen Variolainfektion beobachten kann. An der Zugehörigkeit dieser Lungenerkrankung zum Formenkreis der Variolois war damit nicht zu zweifeln.

Leroux und Mitarbeiter haben aus der gleichen Epidemie 25 Fälle zusammengestellt, die 10–12 Tage nach Kontakt mit einem Variolakranken ein akutes febriles Syndrom nach Art einer Pseudogrippe darboten. Die Gesamtheit der Erscheinungen, insbesondere die Kreuzschmerzen, machten es sehr wahrscheinlich, daß es sich um *Variola sine exanthemate* gehandelt hat. Alle Patienten waren früher geimpft. Neun von diesen Kranken zeigten auch Lungensymptome, und im Röntgenbild wurden Veränderungen gefunden, die an die Bilder der atypischen Viruspneumonien erinnerten. Diese Lungenveränderungen waren im Röntgenbild zwar ausgeprägt, bei einem Teil der Patienten aber stumm, d. h. ohne klinische Symptome. Bei einigen bestanden aber deutliche Atembeschwerden mit Schmerzen auf der Brust und trockenem Husten.

Über sicherhafte Zustände ohne Lungenkomplikation und ohne Hauterscheinungen berichtet ferner Flandin. Aus dem negativen Resultat der nachfolgenden Vakzination schließt der Autor auf die variolöse Natur der Erkrankung. Baugé teilt eine Beobachtung aus Nordvietnam mit. Er konnte auf Grund der typischen Bluthilder solche Erkrankungen im Rahmen einer Epidemie als echte Pocken diagnostizieren.

Es ist verständlich, daß man gegen eine allzu großzügige Deutung derartiger febriler und pulmonaler Verläufe Bedenken anmelden muß und nur diejenigen als spezifisch gelten lassen darf, bei denen das virologische und serologische Untersuchungsergebnis die Diagnose erhärtet. Auch das Diagramm von Heidelberg weist drei Fälle auf, bei denen erst der Virusbefund die Spezifität der Erkrankung klarstellte. Wahrscheinlich werden wir bei jeder Epidemie solche erscheinungsarmen Verläufe bei Geimpften antreffen. Ihre epidemiologische Bedeutung braucht nicht eigens hervorgehoben zu werden.

e) Die *Variola inoculata*

In der Literatur des 19. Jahrhunderts nimmt die Inokulation der Pocken einen breiten Raum ein. Sie wurde als *Variolation* zum Zwecke der Impfung geübt und ist als prophylaktische Maßnahme jetzt nur mehr von historischem Interesse. Zwischen 1930–1940 wurde sie in den europäischen Ländern verboten. In Westafrika fanden wir aber noch Eingeborenensämme, die bei

Ausbrüchen von Pocken die Variolation anwandten, um ihre noch gesunden Kinder zu schützen. Die verschiedenen Bezeichnungen für die dabei erzielten Reaktionsformen ließen erkennen, daß es sich um ein altes Erfahrungsgut handelt.

Die Technik der Inokulation ist verhältnismäßig einfach. Man macht seichte Schnitte oder Stiche, meist in der Haut des Oberarmes, und reibt das Impfmateriel ein oder appliziert es auf eine durch Zugsplaster erzeugte Wunde Hautstelle.

Empfängliche Personen können sich nun bei irgendeiner Gelegenheit, z. B. bei der Pflege von Pockenkranken, über das Hautorgan mit dem Erreger infizieren und dann die Symptome einer Variola inoculata entwickeln. Eine kurze Beschreibung des Krankheitsbildes erscheint darum angebracht.

Obwohl man früher Tausende inokulierte, und sich ein umfangreiches Schrifttum damit befaßte, sind die Angaben über die Klinik recht dürftig (Friedemann). Man hatte eben nur an dem Erfolg ein Interesse und beachtete die Symptomatik nicht weiter. Soweit die Schilderungen eine Zeichnung des Krankheitsbildes erlauben, war der Ablauf der Variolation dem unserer heutigen Vakzination sehr ähnlich. Nach einer Inkubationszeit von ca. 3 Tagen erscheint an der infizierten Hautstelle eine Rötung. Bis zum 6. Tag wächst ein Bläschen heran, dessen Inhalt sich wie bei der Vakzine trübt. Die lokalen Reaktionen, wie Rötung und Schwellung der Haut, sind aber in der Folgezeit weitaus stärker, als es bei der Vakzination der Fall ist. Sehr rasch vergrößern sich die Lymphdrüsen, und es ist ein Charakteristikum des Variolaserregers, daß er von der Impfstelle in die umgebenden Hautpartien eindringt. Ein dichter Kranz von Nebenpocken reißt darum gleichzeitig mit den Inokulationspusteln heran. In dieser Zeit ist auch das Allgemeinbefinden sehr gestört. Fieber, Kopfschmerz, evtl. Erbrechen stellen sich ein. Es ist bemerkenswert, daß auch das Leitsymptom der natürlichen Pocken, nämlich der starke Kreuzschmerz, das Befinden der Kranken beeinträchtigt. Gegen den 10. Tag kommt es dann in der Regel zum Fieberabfall und zur Besserung des Allgemeinzustandes. Damit kann die Infektion beendet sein. Bei einem Teil der Patienten tritt aber anschließend ein generalisiertes Pustelexanthem auf. Die Zahl der Pusteln ist aber meist gering, die einzelne Blase sitzt oberflächlich und hinterläßt keine Narben. Selten steigt die Temperatur in dieser zweiten Phase nochmals an.

Ohne Zweifel ist die Symptomatik der Variola inoculata wesentlich milder als der Ablauf der natürlichen Pocken. Erfahrene Inokulatoren, wie Dimsdale und Gatti (zit. bei Friedemann) sahen bei vielen Tausenden von Inokulationen keinen Todesfall. Der Infektionsweg über das Hautorgan hemmt die Ausbreitung des Erregers. Von der Inokulationsstelle läuft die Infektion zwar noch bis zum RES und regt die Antikörperbildung an. Eine stärkere Vermehrung und Ausschüttung in das Blut kann dort aber offenbar nicht mehr stattfinden.

Variola minor

(Tafel XXIX bis XXXI)

Milde Pockenepidemien mit niedrigen Todeszahlen sind seit den ältesten Zeiten bekannt und wurden oft beschrieben. Aber erst um die Jahrhundertwende erhob sich die Frage, ob es sich bei diesen gutartigen Verläufen um eine Erkrankung *sui generis* handle. Eine umfangreiche Literatur befaßte sich mit dem Problem, und Jorge erstattete 1924 dem Völkerbund einen Bericht. In der Literatur sind die Namen *variolae minoris*, *paravariola* und *alastrum* bekannt worden. Letztere Bezeichnung hat sich allgemein eingebürgert. Man versteht in Südamerika darunter etwas, das wie Zunder brennt, drückt also die leichte Übertragbarkeit der Krankheit damit aus. Die ganze Gruppe der milden Pocken wird unter dem Begriff *Variola minor* oder *Alastrum* zusammengefaßt.

Man ist heute der Ansicht, daß es sich hier um eine zur Pockengruppe gehörige *selbständige Krankheitseinheit* handelt. Zu dieser Auffassung kam man zuerst auf Grund epidemiologischer Beobachtungen. *Variola minor* unterscheidet sich von *Variola major* durch die niedrige Todesrate. Es werden im Durchschnitt 1,5% angegeben. Man hat viel darüber diskutiert, ob es sich nicht einfach um eine milde Form von *Variola major* handle, die jederzeit wieder in die schwere Form zurückschlagen könne. Es hat sich aber gezeigt, daß *Alastrum*epidemien ihren Charakter beibehalten.

Die Beurteilung der Situation ist schwierig in Ländern, die von beiden Infektionen heimgesucht werden. So berichten Afrika und Südamerika immer wieder von Mischepidemien. Bei dem gleichzeitigen Vorkommen von leichten und schweren Verläufen konnte man im Zweifel sein, ob es sich nicht nur um die Variation des Erscheinungsbildes derselben Krankheit handle. Zuverlässige Erhebungen während der letzten Epidemien in England und in der Schweiz haben aber dann doch gezeigt, daß *Variola minor* neben *Variola major* vorkommen kann und eine Umwandlung von der einen in die andere Infektion nicht beobachtet wird.

Große *Alastrum*epidemien sind 1910 im Kongo, 1911 in Brasilien (250 000 Fälle), 1913 in Australien, 1920–24 in den Vereinigten Staaten und 1921 in Jamaika aufgetreten. 1923 war eine Epidemie auf den Azoren mit 15 000 Erkrankungen und nur 10 Todesfällen. Nach dem zweiten Weltkrieg war 1952 ein umschriebener Ausbruch (150 Erkrankungen ohne Todesfall) in England und 1953 traten *Alastrum*fälle in Holland auf (Literatur bei Dinger).

Auf die Methodik der *virologischen Differenzierung* zwischen Alastrim und Variola sind wir bereits eingegangen. Die nur epidemiologisch gestützte Auffassung von der Selbständigkeit der beiden Variolaformen fand ihre Bestätigung durch das Labor. *Dinger* und *Helbert* konnten konstante Unterschiede in der Vermehrungsintensität des Virus und in den Absterberaten der Eier feststellen. Auch im klinischen Bild glaubte man verwertbare Differenzen zu sehen, doch sind die diesbezüglichen Möglichkeiten noch sehr beschränkt und *erlauben es im individuellen Falle nicht, eine klinische Diagnose zu stellen*.

Klinische Erfahrungen über Variola minor verdanken wir besonders holländischen Autoren. Zuletzt hat *Blomhert* darüber publiziert. Die Inkubationszeit ist sehr variabel. Es werden Intervalle bis zu 21 Tagen angegeben, ein Häufigkeitsgipfel scheint um den 14–15 Tag zu liegen. Die Initialphase zeigt plötzlichen Anstieg der Temperatur und die auch bei der Variola major bekannten Symptome, wie Kopf- und Kreuzschmerzen. Doch sind schwere toxische Bilder nicht typisch für Alastrim. Auch fehlt stets der initiale Rash, der bei den schweren Pocken doch selten vermißt wird.

Die zweite Phase der Krankheit verläuft meist ohne Fieber. Das Exanthem erscheint zwischen dem 2. und 5. Tag. Es hat im allgemeinen dieselbe Lokalisation wie bei Variola major, bevorzugt Gesicht und die distalen Abschnitte der Extremitäten, doch gibt es auch Ausnahmen von dieser Regel. Bei spärlichem Befall kann man einen Lokalisationstyp schwer erkennen. Manchmal ist die Aussaat an den Beinen proximal dichter als distal, und hin und wieder kann auch der Rumpf stärker besetzt sein. Wie bei der Variola major sind Fußsohlen und Handinnenflächen ebenfalls betroffen, auch an den Augenlidern können Effloreszenzen vorkommen, ohne besondere Komplikationen zu verursachen.

Die *Alastrimpustel* sitzt auf und nicht, wie die echte Variolapustel, in der Haut. Sie ist oberflächlicher, hat wohl auch eine gerötete Randzone, jedoch nicht das begleitende Hautodem, das bei Variola major nie fehlt. Aus diesem Grunde sind auch die Gesichtszüge nicht so stark entstellt. Ein primärer Pockennabel bei der Blase fehlt. Mit der Pustelreife, die etwas beschleunigter eintritt, färbt sich der Inhalt weißlich, was besonders auf der farbigen Haut dann deutlich zu erkennen ist (Tafel XXX). Das Stadium der Abtrocknung setzt jedenfalls rascher ein, und am Ende der 2. Woche ist die Rekonvaleszenz im allgemeinen schon sehr weit fortgeschritten. Die dünnen Krusten fallen leicht ab, und die zurückbleibenden Narben verschwinden oft nach einiger Zeit.

Das histopathologische Bild der Variola minor wurde von *Torres* sehr eingehend beschrieben. Es bestehen keine prinzipiellen Unterschiede gegenüber den Zellveränderungen bei Variola major. Die ballonierende Degeneration ist seltener und die Beteiligung der unteren Schichten der Epidermis geringer. Typischer für Alastrim sei die retikulierende Kolliquation mit der Bildung kleiner Vakuolen in der oberen Zellschicht. Wie schon im virologi-

Variola minor

(Tafel XXIX bis XXXI)

Milde Pockenepidemien mit niedrigen Todeszahlen sind seit den ältesten Zeiten bekannt und wurden oft beschrieben. Aber erst um die Jahrhundertwende erhob sich die Frage, ob es sich bei diesen gutartigen Verläufen um eine Erkrankung *sui generis* handle. Eine umfangreiche Literatur befaßte sich mit dem Problem, und Jorge erstattete 1924 dem Völkerbund einen eingehenden Bericht (Lit. bei Paschen). Man stellte in Afrika, Süd- und Mittelamerika Herde von milden Pockenerkrankungen fest, die unter den Namen *Amaas*, *White-pox*, *Kaffir-pox*, *Milk-pox*, *Samoa-pox*, *Sanaga-pox*, *Paravariola* und *Alastrim* bekannt wurden. Letztere Bezeichnung hat sich allgemein eingebürgert. Man versteht in Südamerika darunter etwas, das wie Zunder brennt, drückt also die leichte Übertragbarkeit der Krankheit damit aus. Die ganze Gruppe der milden Pocken wird unter dem Begriff *Variola minor* oder *Alastrim* zusammengefaßt.

Man ist heute der Ansicht, daß es sich hier um eine zur Pockengruppe gehörige *selbständige Krankheitseinheit* handelt. Zu dieser Auffassung kam man zuerst auf Grund epidemiologischer Beobachtungen. *Variola minor* unterscheidet sich von *Variola major* durch die niedrige Todesrate. Es werden im Durchschnitt 1,5% angegeben. Man hat viel darüber diskutiert, ob es sich nicht einfach um eine milde Form von *Variola major* handle, die jederzeit wieder in die schwere Form zurückschlagen könne. Es hat sich aber gezeigt, daß *Alastrim*epidemien ihren Charakter beibehalten.

Die Beurteilung der Situation ist schwierig in Ländern, die von beiden Infektionen heimgesucht werden. So berichten Afrika und Südamerika immer wieder von Mischepidemien. Bei dem gleichzeitigen Vorkommen von leichten und schweren Verläufen konnte man im Zweifel sein, ob es sich nicht nur um die Variation des Erscheinungsbildes derselben Krankheit handle. Zuverlässige Erhebungen während der letzten Epidemien in England und in der Schweiz haben aber dann doch gezeigt, daß *Variola minor* neben *Variola major* vorkommen kann und eine Umwandlung von der einen in die andere Infektion nicht beobachtet wird.

Große *Alastrim*epidemien sind 1910 im Kongo, 1911 in Brasilien (250 000 Fälle), 1913 in Australien, 1920–24 in den Vereinigten Staaten und 1921 in Jamaika aufgetreten. 1923 war eine Epidemie auf den Azoren mit 15 000 Erkrankungen und nur 10 Todesfällen. Nach dem zweiten Weltkrieg war 1952 ein unschriebener Ausbruch (150 Erkrankungen ohne Todesfall) in England und 1953 traten *Alastrim*fälle in Holland auf (Literatur bei Dinger.)

Auf die Methodik der virologischen Differenzierung zwischen Alastrim und Variola sind wir bereits eingegangen. Die nur epidemiologisch gestützte Auffassung von der Selbständigkeit der beiden Variolaformen fand ihre Bestätigung durch das Labor. *Dinger* und *Helbert* konnten konstante Unterschiede in der Vermehrungsintensität des Virus und in den Absterberaten der Eier feststellen. Auch im klinischen Bild glaubte man verwertbare Differenzen zu sehen, doch sind die diesbezüglichen Möglichkeiten noch sehr beschränkt und erlauben es im individuellen Falle nicht, eine klinische Diagnose zu stellen.

Klinische Erfahrungen über Variola minor verdanken wir besonders holländischen Autoren. Zuletzt hat *Blomhert* darüber publiziert. Die Inkubationszeit ist sehr variabel. Es werden Intervalle bis zu 21 Tagen angegeben, ein Häufigkeitsgipfel scheint um den 14–15 Tag zu liegen. Die Initialphase zeigt plötzlichen Anstieg der Temperatur und die auch bei der Variola major bekannten Symptome, wie Kopf- und Kreuzschmerzen. Doch sind schwere toxische Bilder nicht typisch für Alastrim. Auch fehlt stets der initiale Rash, der bei den schweren Pocken doch selten vermisst wird.

Die zweite Phase der Krankheit verläuft meist ohne Fieber. Das Exanthem erscheint zwischen dem 2. und 5. Tag. Es hat im allgemeinen dieselbe Lokalisation wie bei Variola major, bevorzugt Gesicht und die distalen Abschnitte der Extremitäten, doch gibt es auch Ausnahmen von dieser Regel. Bei spärlichem Befall kann man einen Lokalisationstyp schwer erkennen. Manchmal ist die Aussaat an den Beinen proximal dichter als distal, und hin und wieder kann auch der Rumpf stärker besetzt sein. Wie bei der Variola major sind Fußsohlen und Handinnenflächen ebenfalls betroffen; auch an den Augenlidern können Effloreszenzen vorkommen, ohne besondere Komplikationen zu verursachen.

Die Alastrimpustel sitzt auf und nicht, wie die echte Variolapustel in der Haut. Sie ist oberflächlicher, hat wohl auch eine gerötete Randzone, jedoch nicht das begleitende Hautödem, das bei Variola major nie fehlt. Aus diesem Grunde sind auch die Gesichtszüge nicht so stark entstellt. Ein primärer Pockennabel bei der Blase fehlt. Mit der Pustelreife, die etwas beschleunigter eintritt, färbt sich der Inhalt weißlich, was besonders auf der farbigen Haut dann deutlich zu erkennen ist (Tafel XXX). Das Stadium der Abtrocknung setzt jedenfalls rascher ein, und am Ende der 1. Woche ist die Rekonvaleszenz im allgemeinen schon sehr weit fortgeschritten. Die dünnen Krusten fallen leicht ab, und die zurückbleibenden Narben verschwinden oft nach einiger Zeit.

Das histopathologische Bild der Variola minor wurde von *Torres* sehr eingehend beschrieben. Es bestehen keine prinzipiellen Unterschiede gegenüber den Zellveränderungen bei Variola major. Die ballonierende Degeneration ist seltener und die Beteiligung der unteren Schichten der Epidermis geringer. Typischer für Alastrim sei die retikulierende Kolliquation mit der Bildung kleiner Vakuolen in der oberen Zellschicht. Wie schon im virologi-

schen Abschnitt erwähnt, konnten die von *Torres* beschriebenen Alastrim-Einschlußkörperchen von späteren Untersuchern nicht bestätigt werden.

Im klinischen Verlauf ist die Beteiligung der Schleimhäute nicht so dramatisch wie bei *Variola major*. Veränderungen in den oberen Atemwegen wie auch sekundäre Bronchopneumonien fehlen jedoch selten.

Das rote wie auch das weiße Blutbild zeigen bei *Variola minor* dieselben Formelemente wie bei *Variola major*. Es werden Leukozytose, Lymphozytose wie auch leichte Monozytose beobachtet (*Zatti und Mitarbeiter, Blomhert, de Jong*). Die sonstigen Organbefunde bei *Variola minor* unterscheiden sich ebenfalls nicht von denen der schweren Pocken.

Aus allen bisherigen Veröffentlichungen über *Variola minor* ist die Schwierigkeit ersichtlich, das klinische Bild einigermaßen zuverlässig abzugrenzen. Man kann sich des Eindruckes nicht erwehren, daß zwischen mildem Verlauf von *Variola major*, *Variolois* und *Variola minor* nicht immer klar unterschieden wurde. Sehen wir von Ausnahmen ab, so kann man feststellen, daß im durchschnittlichen Verlauf von *Variola minor* der milde Charakter erst während des Eruptionsstadiums auffällt und die klinische Diagnose erst dann möglich ist, wenn die epidemiologische Erfahrung den entsprechenden Rückhalt bietet.

Diagnose der Variola

1. Die Erkennung am Krankenbett

Das typische Krankheitsbild der Variola ist sehr leicht zu erkennen. Schwierig für die Diagnose sind das Anfangsstadium und der atypische Verlauf.

Das Initialstadium

In der Regel plötzlicher Beginn, hohes Fieber, toxischer Zustand, Benommenheit, als hoch Leitsymptom Kreuzschmerzen. Laborwerte: kurz dauernde Leukopenie, dann Leukozytose, Lymphozytose, Blutsenkung: mittlere Werte.

Differentialdiagnose

Epidemiologische Beginn ebenfalls plötzlich, schwerer Zustand, hohes Fieber, Gliederschmerzen. Leitsymptom sind Wadenschmerzen. Laborwerte: Leukozytose, Blutsenkung hoch. Bei meningealem Verlauf starke Kopfschmerzen, ferner konjunktivale Entzündungen, evtl. beginnender Ikterus.

Grippe. Katarrhalische Symptome im Vordergrund, erscheinen bei der Variola etwas später. Laborwerte: Leukopenie, mittlere Senkungswerte.

Meningitis — Enzephalitis. Je nach Ätiologie sind die meningealen Symptome von Anfang an sehr stark. In den ersten Stunden kann aber eine Abgrenzung gegenüber den allgemeinen Symptomen der Variola unmöglich sein. Laborwerte sind nicht typisch.

Typhöse Erkrankungen. Sie haben einen langsamen Fieberanstieg, der Allgemeinzustand ist anfangs gut, zu Beginn oft Bronchitis, Bradykardie. Laborwerte: anhaltende Leukopenie.

Anfallkrankheiten (Malaria — Rückfallfieber). Bei der Ersterkrankung hohes Fieber, Schüttelfrost, Schweißausbruch. Toxisches Bild nur bei schwersten Verläufen. Laborwerte: Leukopenie.

Pappataciefieber — Denguefieber. Plötzlicher Beginn, ebenfalls durch Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen charakterisiert. Das Denguefieber sind letztere besonders stark in den Kniegelenken. Die Konjunktiven sind meist injiziert, auch Schleimhautsymptome mit Rachenröte können auftreten. Bei beiden Infektionen besteht eine langdauernde Bradykardie. Laborwerte: Leukopenie mit relativer Lympho- und Monozytose.

Das initiale Exanthem

Erscheint während des Initialstadiums, ist roseolaartig, polymorph und flüchtig oder teichal auf erythematösem Grund.

Differentialdiagnose

Masern. Temperatur steigt langsam, fällt am 2. Tag ab, um mit dem Exanthem wieder anzusteigen. Koplikische Flecken auf der Wangenschleimhaut zeigen sich nur in den ersten Tagen. Das Exanthem ist kleinfleckig, oft papulös. Von Anfang an bestehen katarrhalische Erscheinungen. Blutbild: Leukopenie hält länger an, Eosinophile fehlen.

Scharlach Verläuft zur Zeit so mild, daß Verwechslung kaum möglich. Hämmorrhagischer Scharlach kann ein Bild zeigen, das von der *Purpura variolosa* nicht unterschieden werden kann. Schenkeldreieck und Achselregionen sind aber hier bevorzugt. Das Fieber ist beim Scharlach wenig typisch, Schleimhautveränderungen auf den Tonsillen bestehen etwas früher als bei den Pocken. *Laborwerte*, Polynukleose, frühzeitig Eosinophilie

Meningokokkensepsis (Waterhouse-Friderichsen-Syndrom) Plötzliches hohes Fieber, Schüttelfrost, Hautblutungen von *Purpura variolosa* nicht zu trennen. *Laborwerte*, Leukozytose, Lymphozytenwerte unverändert, Thrombopenie — *Purpura* anderer Ursache (bei Morbus Werlhof, chemisch-toxisch oder allergisch) kann vorübergehend der *Purpura variolosa* gleichen. Fieber und Verlauf tragen zur Klärung bei

c) Das Eruptionsstadium bei *Variola vera*

Fieberabfall, bei mittelschwerem und schwerem Verlauf wieder Fieberanstieg. Typischer schubweiser Beginn, Entwicklung von der Macula zur Papel, zum Bläschen (5 Tag), zur Pustel (6 — 8 Tag), Papel sehr hart, tief in der Haut. Pockennabel der Pustel nicht immer

teiligung von Mund

den Extremitäten.

Lymphozyten, der lymphoiden Zellen und Plasmazellen, Sekundärinfektionen

Differentialdiagnose.

Varizellen Typische Lokalisation am Rumpf und im Gesicht, geringer an den Extremitäten, seltener in der Vola manus oder Planta pedis, im Gegensatz zu den Pocken. Bläschen entstehen rasch aus der Macula innerhalb eines Tages, kein papulöses Zwischenstadium, klarer Inhalt, buntes Exanthembild, da verschiedene Entwicklungsstadien nebeneinander. Die Diagnose ist gesichert, wenn man nur ein Bläschen entdeckt, das oberflächlich wie ein Wassertropfen auf der Haut sitzt, ihm und wieder roter Hof, kein Hautödem — Verlauf bei Kindern leicht, bei Erwachsenen schwerer. Bei Varizellen kennt man kein Initialstadium

unterscheiden sein

Masern Können ein kleinfleckiges, papulöses Exanthem zeigen, das aber ziemlich gleichzeitig im Gesicht und am Rumpf beginnt und kein schubweises Weiterwandern zeigt. Die oben angeführten katarrhalischen Erscheinungen sind das wichtigste Unterscheidungsmerkmal

Typhus abdominalis Kann in der 2. Krankheitswoche Roseolen haben, welche der Macula der Pocken gleichen. Sie sind aber immer sehr vereinzelt und meist am Rumpf lokalisiert

Vakzine werden die Diagnose klären

d) Variolois

Meist heftige Initialphase, leichtes Eruptionsstadium, typische Lokalisation bei dichter Aussaat, nicht erkennbarer Lokalisationstyp bei spärlichen Pusteln, Effloreszenzen zeigen verschiedene Entwicklungsstadien, heftige Kreuzschmerzen wie bei Variola

Differentialdiagnose

Varizellen. Unterscheidung oft sehr schwierig. Fehlen des Initialstadiums, Lokalisation des Exanthems und Morphologie der Bläschen (siehe oben) sind bei der Diagnose genau zu werten

Akne. Wichtigste Fehldiagnose bei Variolois, wenn nur wenige Papeln auftreten. Fehlen der Initialphase, längere Dauer des „Papelstadiums“ bei der Akne und die geringere Härte der Effloreszenzen gegenüber Variolois helfen bei der Diagnose. Auch die Lokalisation ist unterschiedlich. Die Akne tritt nicht nur im Gesicht, sondern auch am Schultergürtel und auf der Brust auf.

Impetigo contagiosa, Herpes generalisatus. Keine Initialphase, Blasen sind oberflächlicher, einkammerig, ferner entzündliche Röte geringer.

2. Die epidemiologischen Daten

Es bedarf keiner weiteren Erörterung, daß den epidemiologischen Erhebungen neben der Klinik eine entscheidende Bedeutung für die Stellung der Diagnose zukommt. Wo hatte der Patient Kontakt mit Variolakranken? Manchmal liegen die Verhältnisse sehr einfach: er kam von einer Reise aus den Tropen zurück. Die endemischen Pockenherde der Welt wurden bereits erwähnt, es handelt sich im wesentlichen um den indischen Subkontinent und um Zentralafrika. Unabhängig von den großen Perioden in der Seuchsbewegung gibt es in diesen Gebieten immer Zentren der Infektion und verhältnismäßig freie Zonen. Im Gegensatz zu Afrika, wo die Stammes- und Ländergrenzen den Verkehr behindern, bringt aber die enorme Fluktuation der Bevölkerung in Indien jeden Pockenherd rasch zur Weiterverbreitung, und so stirbt auch in den gut durchgeimpften Großstädten die Krankheit nicht aus. Auch der Vergnügungsreisende, der nur den Touristenwegen folgt, hat darum in Indien eine reelle Chance, mit Pockenkranken in Berührung zu kommen.

Weitaus geringer ist die Kontaktmöglichkeit in anderen Ländern Asiens, wenn auch die Seuchenberichte der WHO jedes Jahr den einen oder anderen Ausbruch melden. Das gleiche gilt für die Länder Südamerikas, wo lediglich Kolumbien und Ekuador durch eine gewisse Häufung hervorstechen. Die Gefahr der Ansteckung in den großen Städten dieser Staaten, wo seit Jahren kein Pockenfall bekanntgeworden ist, muß aber als minimal bezeichnet werden.

Hat der Patient keine derartige Reise hinter sich, muß man nach anderen Möglichkeiten des Kontaktes fahnden. An die Bedeutung symptomarmer Varioloiskranker sei nochmals erinnert. Ferner ist an indirekten Kontakt zu denken. Angetrocknetes Virus kann viele Monate auf Wasche oder auf anderen leblosen Vektoren infektiös bleiben.

3. Die Laborkontrollen

Fassen wir die im virologischen Abschnitt bereits dargestellten Nachweismöglichkeiten nochmals zusammen, so ergibt sich das in Tabelle 20 aufgezeichnete Schema. Man versucht, das Virus oder die spezifischen Antikörper

Tabelle 20:

Laborteste bei Variola und Variolois und die dafür notwendige Zeit
(in Ergänzung einer Aufstellung von Doucic)

Stadien der Variola	Material	Virusnachweis				serolog. Nachweis	
		Mikroskop	Elektronen-Mikroskop	Ei-Membran-Gewebe-kultur	Kapillarkornes	Antigen durch KBR	Antikörper
Initialphase	Blut			=	—	=	—
Makulopapulöses Stadium	Blut			=	—	=	=
	Gewebssaft (Ausstrich)	—	—	—	—	=	—
Bläschen-Stadium	Blut						=
	Bl.-Inhalt (Ausstrich)	—	—	—	—	—	—
Pustel-Stadium	Blut						=
	P.-Inhalt (Ausstrich)	—	—	—	—	—	—
Krusten-Stadium	Blut						—
	Kruste			—	—	—	—
später	Blut						—
Zeitaufwand		etwa 10 Min.	etwa 3 Std.	etwa 2-3 Tage	etwa 3 Tage	etwa 24 Std.	etwa 24 Std.

nachzuweisen. Diese Labormethoden setzen je nach Art der Untersuchung spezielle Einrichtungen und immer entsprechende Kenntnisse voraus. Mit Eihaut- und Gewebekultur wie auch serologisch wird in den meisten Untersuchungsstellen gearbeitet, und das keineswegs unbedingt notwendige Elektronenmikroskop ist schon an verschiedenen Plätzen einer Benützung zugänglich. Jeder Fachbakteriologe wird aber bestätigen, daß er die Zuverlässigkeit einer bakteriologischen Kontrolle nicht garantieren kann, wenn sie nicht zum routinemäßigen, immer wiederkehrenden Untersuchungsgang seiner Labors gehört. Um so verwunderlicher wäre es, würde er nun bei der Pockendiagnose diese Zuverlässigkeit bejahen. Sicher wird die Mehrzahl aller Laboratorien in der Lage sein, nach mehreren Versuchen schließlich zum richtigen Ergebnis zu kommen. Es geht aber wertvolle Zeit dabei verloren. Soweit die Publikationen und die persönliche Erfahrung ein Urteil erlauben,

wurde bisher selten im ersten Untersuchungsgang die klinische Verdachtsdiagnose bestätigt. Die weitere Kontrolle benötigt aber Zeit, was noch mehr Kontaktmöglichkeiten schafft und vielleicht Menschenleben kostet. Auch wird in dieser Verdachtsperiode der Ernst der Situation den Beteiligten noch nicht bewußt, was sich auf die Abwehrmaßnahmen ohne Zweifel ungünstig auswirkt. Solange eine Pockengefahr in der Welt besteht, ist darum die Einrichtung von Untersuchungsstellen wohl für jedes Land eine Notwendigkeit. Für die Zuverlässigkeit der Labordiagnostik ist es ferner von enormer Wichtigkeit, daß das *Untersuchungsmaterial in geeigneter Weise und zum richtigen Zeitpunkt* entnommen wird. Von Art und Menge des Materials hängt es ab, welche bzw. wieviel der angegebenen Labormethoden durchgeführt werden können.

Man kann Blut, Rachenabstrich oder Rachenspülwasser, Papel-Reizserum, Bläschen- und Pustelinhalt sowie Krusten gewinnen, und der Untersuchungsstelle dann zur weiteren Verarbeitung zuleiten. Bringt man das Material für den Virusnachweis sofort in ein Temperaturmilieu von -60°C , z. B. mit Hilfe von Trockeneis, ist das Resultat sicherlich am besten. Am Krankenbett ist ein derartiges Verfahren selten möglich und für den beabsichtigten Zweck auch nicht nötig. Eine Ausnahme machen Blutserum und Rachenspülwasser, in denen das Virus rasch zugrunde geht, wenn es nicht in der Kälte konserviert oder sofort in ein Kulturmedium gebracht wird. Die anderen Materialien kann man trocknen und erreicht dadurch eine relativ lange Haltbarkeit.

26 Pustelabstriche, die wir im Januar 1958 in Indien anfertigten, waren nach einer achtwöchigen Lagerung bei Zimmertemperatur bis 30°C sämtlich noch stark positiv. MacCallum und McDonald wiesen das Virus nach 84tägiger Lagerung bei $20\text{--}25^{\circ}\text{C}$ im Ausstrich noch nach. Um eine gute Ausbeute zu erhalten, kann man die Gläser dick bestreichen, muß sie dann aber im Schatten mehrere Stunden lufttrocknen lassen. Versuchsweise wurde ein Objektträger 3 Stunden an die Sonne gelegt, wobei die Temperatur 20° nicht überschritt. Der Titerabfall gegenüber der Kontrolle betrug das Zehnfache.

Sobald die Objektträger sicher trocken sind, legt man sie mit der Schutzseite aufeinander, gibt aber einen kleinen Streifen Filterpapier dazwischen. Die Kanten umklebt man mit Leukoplast und verschließt auf diese Weise den ganzen infektiösen Bezirk. Weniger zweckmäßig ist es, Bläscheninhalt in Kapillaren aufzusaugen. Man muß sie an beiden Enden abschmelzen, und die Lagerfähigkeit ist nicht sehr groß.

Stehen viele Bläschen zur Materialentnahme zur Verfügung, und dauert der Postweg zum Labor nur einige Stunden, kann der übliche Diphtherietupfer verwendet werden. Man soll ihn aber mit dem Bläscheninhalt gut vollsaugen lassen, damit beim Prozeß der Wiedergewinnung nicht eine zu große Verdünnung entsteht.

Auch in den Krusten läßt sich das Variolavirus nachweisen. Im Stadium der Exsikkation sind diese verhältnismäßig leicht zu sammeln. Zu beachten ist, daß frisch abgegangene Krusten auf ihrer Unterseite noch sehr feucht sind und nachgetrocknet werden müssen.

Der Trocknungsprozeß des Untersuchungsmaterials wird beschleunigt, wenn man Phosphorpentoxyd in das Versandgefäß gibt. In der Praxis steht es wohl selten zur Verfügung. Jede Berührung des Materials mit dem Pulver ist zu vermeiden, da sonst beim weiteren Untersuchungsgang das Virus geschädigt wird.

Für die serologischen Kontrollen werden 3–5 ccm Blut benötigt. Es muß in sterilen Gefäßen aufgefangen werden. Für längeren Transport wird das Serum allein verschickt. Eine Kühllhaltung ist wünschenswert, aber nicht unbedingt notwendig. Um Bakterienwachstum zu verhindern, kann man ein Desinfektionsmittel, z. B. Merthiolat, zusetzen, welches die serologische Reaktion nicht stört. Die Menge des Zusatzes soll man aber angeben.

Für den Versand der Materialien sind die bei den bakteriologischen Untersuchungsanstalten üblichen Blech- und Holzgefäße zu verwenden und außen entsprechend zu kennzeichnen.

Von den in Tabelle 20 angeführten Kontrollen ist der Nachweis der *Elementarkörperchen im Lichtmikroskop* die einfachste und schnellste Methode. Sie sind bei guter Technik aber nur für den Geübten leicht erkennbar. Eine gewisse Zahl von Elementarkörperchen ist ferner notwendig, so daß sich für diesen Nachweis am besten das papulo-vesikulöse Stadium der Variola eignet. In dieser Phase sind sie in dem noch klaren Bläscheninhalt am zahlreichsten vorhanden. Bei der Papel ritzt man die Oberfläche an und verwendet den austretenden Gewebesaf. Man kann auch einen Tropfen Aqua dest. auftragen und einige Minuten einwirken lassen.

Ein Schnellverfahren ist ferner die Feststellung der Quadviren im Elektronenmikroskop. Auch hier soll ein virusreiches und von Gewebetritus und Zellen freies Ausgangsmaterial zur Verfügung stehen, eine Forderung, die bestimmt nicht immer erfüllt werden kann. Die elektronenmikroskopische Darstellung bietet den Vorteil, daß man differentialdiagnostisch eine Varizelleninfektion unter Umständen ausschließen kann.

Die klassische Methode für den Nachweis des Variolavirus ist der *Paulsche*

md.
ist

den Kulturverfahren sicher nicht überlegen, und das Ergebnis läßt länger auf sich warten, da die histologische Kontrolle immer angeschlossen werden muß

eine Unterscheidung von der Vakzine. Der Geübte kann sie auch von Herpes-effloreszenzen trennen. Man wird zur Sicherung eine histologische Kontrolle anschließen und versuchen, die Einschlusskörperchen nachzuweisen. Dies nimmt bei Anwendung eines Gefrierschnittes weitere 24 Stunden, sonst 2–3 Tage in Anspruch. Eine andere Methode ist die Verwendung der geernteten Eihaut als Antigen für die Komplementbindungsreaktion (KBR). Sie ist frühestens nach 24 Stunden ablesbar, verzögert also die Entscheidung nochmals um einen Tag. Oft muß das Antigen noch angereichert werden. Der Variolaserreger vermehrt sich in der ersten Passage meist nicht so stark, daß eine einfache Membranverreibung genügend Antigen für eine positive KBR enthält.

Eine zunehmende Bedeutung bekommt die Züchtung des Variolavirus in der Gewebekultur. Bei geeigneter Zellart und Animpfdosis (siehe S. 84) ist der typische zytopathogene Effekt bereits nach 24–72 Stunden zu erkennen. Für die Diagnose kann man noch einen Untersuchungsgang anschließen, z. B. die Elektronenmikroskopie, den Hühnerembryo, einen Neutralisationstest oder eine KBR. Zwischen Variola und Varizellen war bisher nur eine ungefähre Trennung möglich, da bei Varizellen eine Virusvermehrung erst nach 6–7 Tagen zu bemerken ist. Falls die bisherigen Versuchsergebnisse bestätigt werden, haben wir die Möglichkeit, allein auf Grund des zytopathogenen Effektes in der Gewebekultur die Varioladiagnose schon nach einer relativ sehr kurzen Zeit zu sichern.

Zu erwähnen sind schließlich die Methoden, Variolavirus beim Versuchstier nachzuweisen. Die diesbezüglichen Möglichkeiten sind sehr gering. Das Virus geht zwar auf der Kaninchenkornea an, von einer anderen Applikationsart kann man aber in der Regel keinen Erfolg erwarten. Lediglich beim Affen haftet das Virus. Die Variolation nimmt aber eine Zeitspanne von mindestens 5 Tagen in Anspruch. Eine weitere diagnostische Möglichkeit eröffnen jüngste Untersuchungen über die Zuchtung des Variolavirus in der infantilen Maus (Mayr und Herrlich). Das Virus läßt sich aus originärem Material intrazerebral und intraperitoneal in 1–3 Tage alten Mäusen regelmäßig herauszuchten.

Für die serologische Bestimmung von Antikörpern kommen der Neutralisationstest, die Komplementbindungsreaktion, der Hämagglutinations-Hemmtest (HAHT) und die Präzipitationsreaktion (PR) in Frage. Man wird einen Titeranstieg nicht vor dem 4–5 Krankheitstag erwarten dürfen. Zuerst erscheinen die neutralisierenden und hämagglutinationshemmenden Antikörper. Es folgen die präzipitierenden und komplementbindenden Antikörper. Bei der Beurteilung der Titer ist eine vorausgegangene Vakzination zu berücksichtigen. Im allgemeinen liegen die Titer im HAHT nach Revakzination mit 1:8 bis 1:32 viel niedriger als die Anfangstiters bei der Variola. Läßt sich bei der PR und KBR bereits ein Titer nachweisen, ist der Verdacht auf Variola gegeben, da bei einer Vakzineinfektion diese Antikörper in der Regel fehlen.

4. Weitere Möglichkeiten des Nachweises

Die von *Tièche* 1913 (zit. bei *Friedemann*) angegebene diagnostische Methode ist zu Unrecht etwas in Vergessenheit geraten. Sie beruht auf dem von *v. Pirquet* entdeckten Phänomen der vakzinalen *Frühreaktion*. Wiederholt man bei einer Person in kurzen Abständen die Pockenschutzimpfung, so erzeugt man eine gegen das Vakzinevirus gerichtete allergische Reaktionslage. Jede kutane Zufuhr des Antigens wird nach wenigen Stunden mit einer Rötung und Schwellung der Impfstelle beantwortet, die in kurzer Zeit dann wieder verschwindet. Diese Allergie richtet sich nicht nur gegen das Vakzine-, sondern auch gegen das Variolavirus. Man kann dieses Phänomen nicht nur bei wiederholt geimpften Personen erzeugen. Es tritt, wenn auch in schwächerem Ausmaße, bei jedem Patienten in Erscheinung, der über eine ausreichende Vakzine- und Pockenimmunität verfügt.

Zur Ausführung der Probe von *Tièche* gewinnt man Pustelninhalt von einem verdächtigen Pockenfall und erhitzt das Material auf ca. 60° C, um das Virus und Begleitkeime abzutöten. Dann legt man zwei Impfschnitte an, wie bei der Pockenschutzimpfung, reibt das Material ein und wartet die Reaktion ab. *Tièche* konnte während der Pockenepidemie in der Schweiz 1921 die Zuverlässigkeit seiner Methode beweisen. Eine allgemeine Verbreitung konnte sie deshalb nicht gewinnen, da nicht immer eine geeignete und auch willige Versuchsperson zur Verfügung steht, und die Ablesung der Reaktion eine gewisse Übung erfordert.

Eine Möglichkeit, die Methode von *Tièche* auf das Versuchstier zu übertragen, hat *Gins* angegeben. Er sah einen Erfolg auf der Haut immunisierter Meerschweinchen bei subkutaner Injektion und empfahl diesen Test zur Unterstützung einer klinischen Diagnose.

5. Die Wertung der einzelnen Befunde

Wie ausgeführt, ist die Erkennung der Krankheit nicht nur eine Aufgabe der Klinik. Auch Virologie und Serologie sind daran beteiligt, und nicht zuletzt sind epidemiologische Überlegungen, welche dann das Bild abrunden. Nicht immer werden die einzelnen Faktoren übereinstimmen, und man ist dann gezwungen, die jeweiligen Untersuchungsergebnisse hinsichtlich des Wertes ihrer Aussage miteinander zu vergleichen.

Wir dürfen annehmen, daß die früheste Verdachtsdiagnose nicht vor dem 6. Krankheitstage gestellt werden kann. Nur im Rahmen einer Epidemie mag es gelingen, bereits das Initialstadium zu erfassen. In pockenfreien Zeiten ist dies aber nicht möglich. Erst das papulöse Exanthem kann Veranlassung geben, an Variola zu denken.

Nun wird man die epidemiologischen Daten prüfen. Vom Zeitpunkt des Verlassens eines Pockengebietes oder des Kontaktes mit einem Pockenkranken bis zum Beginn der Krankheit müssen etwa 12 Tage verstrichen sein.

wobei wir eine Variationsbreite dieser Inkubationszeit von 8-18 Tagen einkalkulieren dürfen. Eine frühere oder spätere Kontaktmöglichkeit macht die Diagnose unwahrscheinlich. Auch ein Aufenthalt in pockenfreien überseeischen Gebieten (siehe Epidemiologie) muß zur Vorsicht mahnen.

Bejahen wir die Möglichkeit einer Infektion, so ist es zweckmäßig den Impfschutz des Patienten zu überprüfen. Davon hängt es ab, ob mit einer Variola vera oder mit der modifizierten Form einer Variolois zu rechnen ist. *Die Angaben der Patienten über vollzogene Impfungen sind durchweg unzuverlässig.* Ein Impfzeugnis oder ein internationaler Impfpasß besagen wenig, Scheinimpfungen kommen häufiger vor, als man glaubt. Sie sind an gewissen Plätzen sogar die Regel. Die betreffenden Ärzte sind den interessierten Kreisen bekannt, man schickt einen Boten mit Personalien und dem Honorar und erhält den gestempelten Ausweis zurück. Es wird einer Gesundheitsbehörde schwerfallen, diesen Leuten das Handwerk zu legen. Bei der Beurteilung der Zertifikate soll man sich aber der Möglichkeit einer Nichtimpfung bewußt sein, auch wenn der Patient es nicht sofort zugibt. Nicht verwertbar sind ferner die häufig gemachten Angaben über „zahlreiche“ Kriegsimpfungen. Dabei hat es sich meist um Typhus- oder Fleckfieberimpfungen gehandelt. Allein die Erstimpfnarbe kann als Beweis einer vollzogenen Pockenschutz-Erstimpfung gelten. Manchmal hinterläßt auch die Wiederimpfung ihre Spuren. Man findet die Impfnarben am rechten oder linken Oberarm, hin und wieder auch an anderen Körperstellen, am Oberschenkel, unter dem Schulterblatt oder auf der Brust. Im indischen und malaisischen Raum wird die Impfung meist auf der Innenseite des Vorderarmes vollzogen. Nicht immer wissen die Patienten über das Vorhandensein von Impfnarben Bescheid. Man muß also danach suchen. Die einzige Ausnahme, wo eine Narbe nicht beweisend wäre, sind die Zeichen von Pseudoimpfungen, die man bei älteren Leuten aus dem östlichen Europa vielleicht noch sieht. Man hat dort angeblich auch Krotonöl eingeätzt, das ebenfalls Narben hinterläßt, um eine Impfung vorzutäuschen (*Kißkalt*). Ferner darf man BCG-Narben nicht mißdeuten. Sie sind jetzt bei Jugendlichen häufiger vorhanden. Schließlich kommen auch runde Brandnarben bei Eingeborenen in Afrika und Asien vor, welche künstlich gesetzt sind, um Krankheiten zu vertreiben.

Bei vorhandener Erstimpfnarbe kann man bei einem jugendlichen Patienten erwarten, daß eine eventuelle Variolaerkrankung in mehr oder weniger modifizierter Form abläuft. Wurde erst kürzlich eine echte Wiederimpfung durchgeführt, spricht dies nicht von vornherein gegen die Möglichkeit einer Pockenerkrankung, da jeder Impfschutz durch die Menge und Virulenz des Erregers durchbrochen werden kann.

Die nächste Überlegung am Krankenbett gilt der *jungsten Vorgeschichte* bestand vor einigen Tagen Fieber, hatte der Patient Kreuzschmerzen? Letztere sind pathognomonisch und für die Diagnose entsprechend zu werten. Eine heftige Initialphase paßt zur Variola wie auch zur Variolois, aber

nicht zu Varizellen. Das Exanthem beurteilen wir nach Aussehen und Lokalisation. Ein klassisches Bild des pustulösen Ausschlages mit einheitlicher Reife wird man nur beim Ungeimpften erwarten dürfen. Ging eine Impfung voraus, muß man versuchen, in den unklaren Erscheinungen einer Variolois die Leitsymptome zu erkennen. Damit tritt die Schwierigkeit auf, die Abgrenzung gegenüber anderen Hautkrankheiten zu finden. Wie schon im vorigen Kapitel ausgeführt, ist differentialdiagnostisch die Feststellung eines einzigen zarten Bläschens wichtig und spricht für Varizellen, auch wenn alle anderen Effloreszenzen eine sehr unterschiedliche Morphologie aufweisen. *Ausgesprochene Papeln gehören aber nicht dazu, und sind sie hart und liegen wie eingemauert in der Haut, gewinnt die Diagnose Variola oder Variolois an Boden.* Die Pockenpustel mit dem Pockennabel wird zu Unrecht immer wieder als Kriterium hervorgehoben und begegnet uns in allen Lehrbüchern. Sie ist nur eine Teilerscheinung innerhalb der Phase der Pustelbildung und nicht immer vorhanden. Vor allem bei dem spärlicheren Exanthem einer Variolois vermissen wir den Pockennabel sehr oft. *Wichtiger als die Morphologie der Pockenblase ist die Lokalisation des Ausschlages.* Bei geringer Aussaat können wir nicht viel erkennen, immerhin macht alleiniger Befall von Brust und Rücken eine Variola sehr unwahrscheinlich. Kommt es aber zu einer typischen Lokalisation im Gesicht, an den distalen Enden der Extremitäten, evtl. an Handflächen und Fußsohlen, so wird allein schon dieses klinische Bild in Verbindung mit der Epidemiologie keinen Zweifel an der Natur der Erkrankung aufkommen lassen.

Liegen die Verhältnisse in dieser Weise klar, kann der positive virologische und serologische Befund die klinische Diagnose nur erhärten, der negative Befund sie aber nicht umstoßen. Klinik und Epidemiologie entscheiden in erster Linie. Etwas anderes ist es, wenn hier noch Unklarheiten bestehen. Im Idealfall bestätigt der Schnellbericht eines Labors noch am gleichen Tage den Verdacht durch die Feststellung der Elementarkörperchen im Lichtmikroskop oder der Quaderviren im elektronenmikroskopischen Bild. Kann man dann eine Vakzineinfektion ausschließen, so wäre die Diagnose „Pocken“ gesichert. Versagt aber die virologische Diagnostik, z. B. weil das entnommene Material ungeeignet war, vermag die Serologie manchmal noch weiterzuhelfen. Ein positiver HAH-Titer ist beim Ungeimpften immer, beim Geimpften aber nur bedingt beweisend. Steigt bei letzterem der Titerwert im HAHT auf 1:64, so spricht dies für Variolainfektion, wenn die Erstimpfung schon längere Zeit zurückliegt. Im allgemeinen erreicht der Titer auch nach der Wiederimpfung nicht diese Höhe.

Nur sehr selten wird die Klärung eines Verdachtsfalles so schnell möglich sein. Meist benötigt das Labor noch weitere Zeit, um die Kulturverfahren durchzuführen. Hier hat der Eihauttest ohne Zweifel die größere Zuverlässigkeit, da er auch bei geringer Animpfmenge brauchbar ist und die Unterscheidung von Vakzine und Variola erlaubt. Eine gleiche Zuverlässigkeit verspricht in Zukunft auch die Züchtung in der Gewebekultur.

Klinischer Befund und Laborergebnis können in Widerspruch zueinander stehen. Ein negativer Labortest besagt nichts, dies wurde schon erwähnt. Der Kliniker wird dann nach seinem Ermessen entscheiden und je nach den Umständen lieber die Verdachtsdiagnose aufrechterhalten, als die Verantwortung für die Ausbreitung der Infektion übernehmen. Die weitere Beobachtung, wie auch die Wiederholung von Kontrollen, bringen dann bald eine Klärung. Ist der Patient in der Zwischenzeit genesen, ohne die Symptome einer Variola weiter zu entwickeln, so kann es sich um eine abortive Form gehandelt haben. Auf die Ausführungen über Variola sine exanthemate wird verwiesen. Die grundsätzlichen Überlegungen über zu treffende Seuchenmaßnahmen wurden hier keine Änderung erfahren.

Schwierig wird die Situation, wenn der Patient beim späten Eintreffen eines positiven Laborbefundes bereits die Symptomatik einer anderen Krankheit bietet, wenn z. B. aus den Papeln ein Herpes oder ein Masernausschlag entstand oder die typhöse Natur eines makulösen Exanthems gesichert wurde. Es ist verständlich, wenn der Kliniker dann dazu neigt, eine Fehldiagnose des Labors zu vermuten. Auch wenn sein Glaube an dessen Zuverlässigkeit sehr gering ist, wird er gezwungen sein, die Konsequenzen zu ziehen und die notwendigen Maßnahmen zu treffen.

Bei einer derartigen Diskrepanz zwischen klinischem Bild und virologischem Befund wird in der Regel ein Irrtum des Labors vorliegen. Es kann sich aber auch um einen erscheinungsfreien Varioloisranken gehandelt haben, der gleichzeitig oder interkurrent noch eine andere Infektion entwickelte. Die ältere Literatur bringt Beispiele über solche Kombinationen. In einem derartigen Fall kann der Nachweis oder das Fehlen eines nachfolgenden Antikörperanstieges die Situation klären.

Das Zusammentreffen von Vakzination und Variola bei Kontaktpersonen wurde schon behandelt. Vakzinationsfieber und Initialstadium einer Variola sine exanthemate sind klinisch nicht zu unterscheiden. Bei einem Heidelberger Fall war uns eine spätere Diagnose möglich. Es konnte auf der Membran sowohl Variola als auch Vakzine nachgewiesen werden.

Die Vakzination bietet noch eine Möglichkeit, nachträglich einen Zweifelsfall zu klären. Führt man bei einem ungeimpften Patienten nach Ablauf einer fraglichen Variolaerkrankung eine Impfung durch, wird diese nicht angehen, wenn es sich um eine echte Variola gehandelt hat. Im anderen Fall entsteht eine Erststimpfreaktion. Geringer ist der Beweiswert der nachträglichen Vakzination bei vorausgegangener fraglicher Variolois. Zeigt sich eine beschleunigte Pustelreaktion, so darf man an der Diagnose „Variolois“ zweifeln, doch spricht sie nicht unbedingt dagegen. Für die rasche Entscheidung bei der akuten Erkrankung hat die Vakzination keine Bedeutung. Man wird sich auch scheuen, einen fiebernden Patienten noch durch das Trauma einer Impfung zu gefährden.

In der Praxis kommt es nun nicht selten vor, daß der Hausarzt oder der zugezogene Amtsarzt sich nicht auf die Hilfe eines Labors stützen kann. Er wird vielleicht am Samstag oder am Vorabend eines Feiertages zu einem Patienten mit einem sehr verdächtigen Exanthem gerufen. Er kann mit seiner Entscheidung nicht 2-3 Tage warten. Hier ist es von Nutzen, er versichert sich der Hilfe der Kollegen, die für die evtl. Differentialdiagnose zuständig sind. Das ist für die Varizellen der Pädiater und für Hautkrankheiten der Dermatologe. Bleibt auch dann noch die Situation unklar, wird man bei gegebenem epidemiologischem Zusammenhang verpflichtet sein, die gesetzlich vorgeschriebene Meldung zu erstatten und die entsprechenden Maßnahmen durchzuführen.

Nachfolgend werden zwei Beispiele derartiger Zweifelsfälle aus der eigenen Praxis berichtet

1. Vierzehnjähriges Mädchen erkrankt bei den Eltern in Niederbayern an Fieber

Gleichartige Erkrankungen sind in der Umgebung nicht aufgetreten. Die Patientin war erstgeimpft. Impfnarben am rechten Oberarm nachweisbar.

Dermatitis vaccini-forme Kaposs erörtert

2. In den Vororten von Bombay brach während der Monate Januar bis April 1913

Ausschlag

gewesen sein. Der Patient hat Erstimpfnarben, gibt im übrigen an, daß jedes Jahr eine Revakzination durchgeführt wurde.

bei, daß in den gehobenen indischen Kreisen die Kinder zu Hause unterrichtet werden, den üblichen Kinderkrankheiten nicht ausgesetzt sind und diese vielfach erst im Erwachsenenalter erwerben.

Die Prognose

Eine Vielzahl von Faktoren bestimmt das Schicksal des Variolakranken. Die voranstehenden Kapitel geben bereits Hinweise über die Prognose bei den verschiedenen Krankheitsformen. Seit jeher hat man neben der Disposition des Patienten auch den Genius epidemicus dafür verantwortlich gemacht. Wie schon früher erörtert, ist allen Viren der Pockengruppe eine große Plastizität eigen, und aus den experimentellen Erfahrungen bei fortgesetzten Passagen wissen wir, daß plötzliche *Virulenzsteigerungen* vorkommen können. Es ist darum möglich, daß auch im Rahmen einer Pockenepidemie die Eigenschaften des Variolavirus sich ändern und der Erreger „bösartiger“ wird.

Zur Untersuchung dieser Frage hat Schmits die Sterblichkeitszahlen der 1943/44 in Thrazien ausgebrochenen Pockenepidemie für die einzelnen Monate berechnet

Monat	Zahl der Erkrankungen	davon gestorben	= Letalität
Juni/Juli 1943	34	5	$14,7 \pm 6,1\%$
August	179	34	$19,0 \pm 2,9\%$
September	65	14	$21,5 \pm 5,1\%$
Oktober	27	6	$22,2 \pm 8,0\%$
November 1943/Januar 1944	17	4	$23,6 \pm 10,3\%$

Die Letalität aller Monate zusammen beträgt $19,56 \pm 2,1\%$. Von diesem Mittelwert weicht kein Monatswert mehr ab, als sein mittlerer Fehler beträgt. Nach dieser Tabelle hat sich die Letalität während der Seuche nicht gesteigert. Trotzdem muß die Frage, ob eine Virulenzsteigerung im Verlaufe einer Epidemie möglich ist, offen bleiben. Bei jedem Seuchenausbruch wirken Einflüsse mit, die man nicht überblicken kann. Die Zahl der möglichen Fehlbeobachtungen ist darum groß.

Die Prognose bei der Variola hängt im wesentlichen vom *Immunitätszustand* des Patienten ab. Daneben spielen latente Krankheitszustände, welche die Widerstandskraft schwächen, sowie Komplikationen eine Rolle. Wollen wir die Immunitätsverhältnisse eines Kollektivs beurteilen, so müssen wir uns auf nicht zu große, umschriebene Gebiete beschränken. Eine Bevölkerung kann gut oder schlechtimpft sein. Dementsprechend ist dann auch der Impfschutz verschieden. Oder eine Pockenepidemie breitet sich über einen bestimmten Bezirk aus und hinterläßt bei den Überlebenden eine Immunität. So bietet jede Bevölkerungsgruppe eine andere Zusammensetzung von anfälligen, teilgeschützten und immunen Menschen. Können die Pocken in einem Land Fuß fassen, wird die Mortalität von diesem Mischungsverhältnis abhängig sein.

Die Aufstellung in Tabelle 21 illustriert diese Verhältnisse. Sie betrifft ein Krankengut aus einem Pockenhospital in einem Vorort von Bombay

Tabelle 21:

Patienten	Zahl	davon Todesfälle
Männliche Erwachsene .	670	85 = 12,7%
Weibliche Erwachsene .	154	40 = 25,9%
Männliche Kinder	72	37 = 51,4%
Weibliche Kinder . .	62	49 = 77,4%
Gesamtzahl . .	958	210 = 21,9%

Die Sterblichkeit, bezogen auf alle Patienten, ist 21,9%. Diese Zahl dürfte in ihrer Höhe ungefähr den Sterblichkeitszahlen entsprechen, die für ganz Indien errechnet werden. Gliedern wir aber auf, so sehen wir, daß die Letalität bei den Männern nur 12,7% beträgt. Ursache ist der bessere Impfschutz unter der Arbeiterbevölkerung der Großstadt. Bei den Frauen steigt die Sterblichkeit auf 25,9%. Sie leben zu Hause, werden vom öffentlichen Gesundheitsdienst an der Arbeitsstätte, beim Militär usw. nicht erfaßt, ihr Impfschutz ist darum wesentlich schlechter. Eindrucksvoll sind die Zahlen unter den Kindern. Besonders schwere Verläufe beobachtet man nach *Thanawala* unter den Zwei- bis Dreijährigen. Die Letalität steigt in der Tabelle je nach Geschlecht auf 51,4% und 77,4%. Selbst wenn wir in Betracht ziehen, daß

I
Ungeimpfte (117 Fälle)



II
Nur in der Inkubation
geimpft (1—10 Tag, 51 Fälle)



III
Nur in früheren Jahren
geimpft (75 Fälle)



Impfzustand und Schwere der Erkrankung (nach Schmitz)

■ = gestorben
▨ = schwerer Verlauf

□ = mittelschwerer Verlauf
□ = leichter Verlauf

Abb 39

auch andere Krankheiten an einer erhöhten Kindersterblichkeit beteiligt sind, geben uns diese Zahlen doch einen Anhalt für die Verlaufsschwere der Erkrankung unter einer ungeschützten Bevölkerung.

Um den Einfluß der Schutzimpfung auf die Verlaufsschwere zu demonstrieren, hat Schmitz das Krankengut einer Epidemie (Thrazien 1943/44) in Gruppen aufgeteilt. Abb. 39 ist dieser Aufstellung entnommen. Auch wenn bei der Schwierigkeit solcher Erhebungen Fehler fast unvermeidlich sind, gibt die Darstellung doch einen guten Überblick. Von 117 Ungeimpften sind 35% gestorben, bei 51% war der Verlauf schwer. Eine noch in der Inkubation vorgenommene Pockenschutzimpfung hatte zum Teil noch einen Effekt und reduzierte die Todeszahlen auf 25,6%. In der Gruppe der früher Geimpften finden wir schließlich nur mehr eine Letalität von 13,0%. Auch dieser Prozentsatz ist für echte Variolois noch zu hoch. Wir dürfen unterstellen, daß bei einigen dieser Patienten die frühere Impfung nicht angegangen war.

Die Therapie

Es gibt keine spezifische Therapie der Pocken. Man hat im letzten Jahrzehnt mit großem Optimismus sowohl die Sulfonamide wie auch die verschiedensten Antibiotica angewandt, ohne daß überzeugende Erfolge gesehen wurden. So finden wir Berichte über Versuche mit Penicillin, Streptomycin, Aureomycin, Terramycin und Chloramphenicol (Uengsarkar und Sabnis, Herrlich, Anderson, Marsden, Breen). Übereinstimmend wird die günstige Wirkung auf die Sekundärerkrankungen hervorgehoben. Die Esterprozesse auf der Haut oder auf den Schleimhäuten kommen dadurch nicht zur Entwicklung oder heilen aus. Insbesondere ist die antibiotische Behandlung wichtig, um die so bedrohlichen Lungenkomplikationen zu vermeiden. Welchem Medikament man hier den Vorrang gibt, kann nur die Resistenzprüfung entscheiden. In jedem Pockenhospital spielen Hausinfektionen durch resistente Keime eine große Rolle.

Anfänglich gingen die Meinungen über eine mögliche spezifische Wirkung auf den Erreger auseinander. Die Medikamente standen in genügender Menge nicht zur Verfügung und wurden darum nur bei sporadischen Fällen erprobt. Einige Autoren sahen Erfolge, andere lehnten diese Behandlung ab. Bei einer ersten Anwendung von Terramycin glaubten wir 1952 in Westafrika einen günstigen Einfluß bemerkt zu haben. Diese Ansicht mußten wir auf Grund der breiteren Erfahrungen in Indien korrigieren. Es besteht kein Zweifel, daß man die Antibiotica bei der Behandlung der Variola nicht mehr entbehren kann. Eine Wirkung auf den Erreger ist aber nicht nachweisbar, eine Ansicht, die jetzt von allen Untersuchern geteilt wird. Die Schwere des variolösen Prozesses und der schicksalhafte Ablauf werden durch diese Therapie nicht beeinflusst. Allerdings fehlt eine im Eins-Zwei-Versuch durchgeführte, gesicherte Beobachtung an einer genügend großen Zahl von Patienten.

Es sind früh Stimmen laut geworden, welche prinzipiell die Möglichkeit der antibiotischen Therapie einer Virusinfektion bezweifeln. In der befallenen Zelle sei der Erreger dem Angriff des Medikamentes entzogen, und man könne nicht die Zellen zerstören, um einen Effekt zu erzielen. In der Zwischenzeit haben aber die Erfahrungen mit anderen Viruserkrankungen gelehrt, daß diese theoretischen Einwände falsch sind. Wir können die Rickettsiosen, die Lymphogranulomatose, die infektiöse Mononukleose und andere Infektionen antibiotisch sehr gut angehen. Man wird eines Tages auch eine gegen die Pockengruppe wirksame Verbindung finden.

Zu den neueren Versuchen einer Therapie gehört auch die Anwendung der Steroide. Nach *Stolle* wird die Entzündungsbereitschaft der Haut durch ACTH günstig beeinflusst. Bei einigen Patienten mit *Variola pustulosa haemorrhagica* sahen wir nach hohen Dosen von *Cortison* eine Wendung zum Besseren, keinen Effekt jedoch bei der primär-hämorrhagischen Form. Liest man andererseits die Mitteilungen über verschlimmernde Wirkung bei verschiedenen Infektionen, z. B. bei Varizellen, so wird man mit der Verordnung von ACTH und *Cortison* wieder zurückhaltend.

Als eine therapeutische Maßnahme muß auch die *Impfung* angesehen werden, wenn sie frühzeitig in der Inkubationsperiode erfolgt. Ihre Wirkung wurde bereits oben besprochen. Eine Gefährdung durch spezifische Provokation wurde bisher nie beschrieben. Man kann aber der Empfehlung von *Hanna*, sie uneingeschränkt auch noch nach Ausbruch der Krankheit anzuwenden, nicht beistimmen. Auf Grund theoretischer Überlegungen müßte man auch mit *abgetötetem Virus-Antigen* einen raschen Antikörperanstieg erreichen. Da es gelingt, durch subkutane Injektion von Vakzine-Antigen die nachfolgende kutane Erstimpfung zu modifizieren, kann man einen gleichen Erfolg auch bei der *Variola* erwarten, vorausgesetzt, man wählt die Dosierung entsprechend hoch. Bisher fehlt allerdings jede praktische Erfahrung.

Mancherlei Versuche wurden angestellt, *Variola-* oder *Vakzine-Immunserum* in die Therapie einzuführen (*Béclère, Audé, Teissier* zit. bei *Fasquelle*). Da ersteres schwer erhältlich, hat man Blut von vakzinierten Spendern verwendet, ohne sehr überzeugende Erfolge zu sehen. Auch tierisches Immunserum vom Kaninchen, Kalb oder Büffel kam zur Anwendung (*L1*, ferner ältere Literatur bei *Fasquelle*). Sehr viel hatte man sich auch von Vakzine-Gammaglobulin versprochen (*Chassagne*). Ohne Zweifel ist die Serumtherapie erfolgreich, wenn sie spätestens zu Beginn der Initialphase einsetzt. Im Stadium der Organmanifestation ist kein Nutzen mehr zu erwarten. Seinen Wert behält aber *Gammaglobulin* zur Unterstützung einer Inkubationsimpfung und vor allem für die Fälle, bei denen im fortgeschrittenen Inkubationsstadium die Vakzination nicht mehr viel verspricht. Hier kann die passive Immunisierung noch in der Lage sein, einen mildernden Einfluß auf die Erkrankung auszuüben.

Die übrige Behandlung der Variola ist rein symptomatisch. Die Pflege kann entscheidend mitwirken, das Leben des Kranken zu retten.

Für die örtliche Therapie kommen alle Maßnahmen in Betracht, welche die Hautspannung vermindern. Bewährte alte Mittel sind eiskühle Kompressen mit essigsaurer Tonerde oder Borwasser. Sie werden von den Patienten als lindernd empfunden. Daneben kann man Pinselungen mit Glycerin vornehmen oder Umschläge mit Glycerinwasser machen. Die früher viel geübte Methode der Pinselung mit Kaliumpermanganat wird heute kaum mehr angewendet.

Die Affektionen der Schleimhäute verlangen eine Behandlung wie jede andere Entzündung. Man wendet adstringierende und desinfizierende Mundwässer nur in großer Verdünnung an. Spülungen und Gurgelungen, soweit sie durchführbar sind, müssen häufig wiederholt werden. Kamillenabkochungen, die man durch etwas Reissstärke sämig macht, wirken reinigend, ohne bei stark entzündeten Schleimhäuten zu reizen. Sauberhaltung der Zähne, Behandlung der Nase mit Borvaseline und Sorge für Durchgängigkeit sind weitere notwendige Vorrichtungen. Wichtig ist auch die Pflege der Augen. Man muß sie mehrmals täglich mit Borwasser auswaschen, besonders wenn sie ein Lidodem verschließt und eine Stagnation des konjunktivalen Sekretes droht.

Mit dem Platzen der Pusteln treten alle Maßnahmen der Reinhaltung noch mehr in den Vordergrund. Lüftung wegen des Geruches, häufiger Wäschewechsel, günstige Lagerung und dergleichen sind besonders wichtig. Unablässig muß man bemüht sein, Wundflächen zu säubern, Borken zu erweichen und zu entfernen und sekundäre Infizierung zu verhüten. Dabei hat die lokale Chemotherapie im großen und ganzen etwas enttauscht. Dort, wo sie in indischen Krankenhäusern zur Anwendung kam, war der Erfolg nicht sehr überzeugend. Wahrscheinlich wurde nur die Zahl der resistenten Hospitalkeime vermehrt.

Die zur lokalen Therapie von Brandwunden empfohlenen, koagulierenden und nekrolytischen Mittel wurden unseres Wissens bei der Variola noch nie versucht. Man kann sich aber vorstellen, daß in größeren Hautdefekten, wie sie bei konfluierenden Pusteln entstehen, eine Verhütung der Exsudation und Toxinresorption von Nutzen wäre. Vor allem mußte man versuchen, nekrotische Hautbezirke durch Anwendung geeigneter Fermente frühzeitiger zur Ablösung zu bringen. Die bisher in der Brandwundenbehandlung versuchten Proteasen und Pankreasextrakte konnten allerdings wegen der Auslösung von Blutungen keine breitere klinische Anwendung finden.

Auch im Stadium der Abtrocknung verlangt der Patient noch erheblichen Aufwand an Pflege. Tägliche lauwarme Bäder können den oft sehr quälenden Juckreiz lindern und außerdem das Abfallen der Borken fördern. Sonst behandelt man die Haut mit Vaseline oder Borsalbe, auch Puderanwendung ist empfehlenswert. Um das schädliche Abkratzen der Krusten zu verhüten, muß man den Kindern die Hände mit Flanell umwickeln.

In der *symptomatischen Allgemeinbehandlung* der Variola stehen sowohl die Überwachung des Kreislaufes wie auch der Versuch, den Wasser-, Salz- und Eiweißverlust auszugleichen, im Mittelpunkt aller Bemühungen. Es gilt vor allem, die natürliche Nahrungszufuhr so lange als möglich aufrechtzuerhalten. Pinselungen mit Kokainlösung oder Einblasen von Anästhesipulver können auch bei zunehmenden Schleimhautprozessen die Schmerzen dämpfen und Nahrungsaufnahme ermöglichen. Rechtzeitig muß man dann Flüssigkeit parenteral verabreichen, wobei eigentlich nur die intravenöse Zufuhr in Frage kommt. Bei konfluierender Variola kann aber auch diese Verabreichung erschwert oder unmöglich werden, wenn Arme und Beine von einem Geschwürpanzer umgeben sind. Für den Eiweiß- und Salzausgleich wird man Vollblut, Plasma und Salzlösungen verabreichen und den Flüssigkeitsbedarf nach dem Hämatokritwert berechnen.

Über die letzten Pockenepidemien in Europa

Seit dem letzten Kriege sind in verschiedenen Staaten Europas umschriebene Pockenepidemien aufgetreten. Es handelte sich teils um Einschleppung von Variola major, teils um Variola minor. Der Umfang der sich anschließenden Seuchenwelle wurde durch die jeweilige Pockenlage des betreffenden Landes bestimmt. Wie schon im Abschnitt über die Epidemiologie ausgeführt, verstehen wir darunter die Summe der Faktoren, welche die Ausbreitung einer Epidemie beeinflussen können. Dazu gehört in erster Linie das Verhältnis der Geschützten zu den Ungeschützten, die Verkehrslage des Landes und das Funktionieren des öffentlichen Gesundheitsdienstes.

Die zunehmende Bedeutung des Flugzeuges für die Einschleppung der Infektion läßt Tabelle 22 erkennen.

Nachfolgend wird der Ablauf einiger Pockeneinbrüche der letzten Jahre geschildert.

I. Die Epidemie von Glasgow 1950

(Bericht von *Landlaw* und *Horne*, 1950, sowie von *Anderson* und Mitarbeitern, 1957, Diagramm Abb. 40.)

Ein 32 Jahre alter indischer Matrose wurde am 10. März 1950 wegen einer akuten Pneumonie in einem Hospital in Glasgow aufgenommen. Am 14. März entwickelte er einen makulösen und papulösen Ausschlag im Gesicht, an den Handgelenken, auch an den Handinnenflächen, in den beiden Achselhöhlen sowie am Stamm. Mehrere erfahrene Ärzte stellten trotz dieser verdächtigen Lokalisation die Diagnose Windpocken. Wahrscheinlich beeinflusste sie der gute Allgemeinzustand des Patienten.

Zwischen dem 21. und 31. März erkrankten 17 Patienten dieses Spitals an Variola major. 12 dieser 17 Patienten waren Frauen. Bei allen wurde die Diagnose klinisch gestellt, in 12 Fällen durch die Laborkontrollen be-

Tabelle 21:

Pockenepidemien der Nachkriegszeit in Europa

Jahr	Epidemie Land und Ort	Zahl der Fälle	Eingeschleppt aus	Transport- mittel
1946	Frankreich — Arras	8	Marokko	Flugzeug
1947	Frankreich — Paris	33	unbekannt	unbekannt
1947	Frankreich — Calais	14	Algerien	Schiff
1950	England — Glasgow	18	Indien	Schiff
1951	Holland — Utrecht	52		
1952	Frankreich — Marseille	36	Vietnam	Schiff
1953	Frankreich — Brunohamel	31	Kambodscha	Flugzeug
1954	Frankreich — Vannes	73	Indochina	Flugzeug
1957	Deutschland — Hamburg	1	Indien-Paluten	Flugzeug
1958	Deutschland — Heidelberg	20	Indien	Flugzeug
1959	Deutschland — Berlin	1	Indien	Flugzeug

stätigt. Unter den Kranken befanden sich sieben Ungeimpfte, von denen fünf starben. Bei allen Patienten konnte der Kontakt mit dem indischen Matrosen nachgewiesen werden. Die Inkubationszeiten bewegten sich zwischen 11 und 14 Tagen. Das längste Intervall von 17 Tagen (Fall Nr. 18) bezieht sich auf einen Patienten, der zwischenzeitlich noch Kontakt mit 2 infizierten Schwestern (Nr. 5 u. 6) gehabt hat. Fassen wir Fall Nr. 18 als die 2. Generation auf, möglicherweise in der präeruptiven Phase von Fall 5 und 11 infiziert, so entsprechen die gesamten Inkubationszeiten der bekannten, für die Variola typischen Variationsbreite.

Es ist bemerkenswert, daß auch in einem Lande, wo Pockeneinschleppung häufiger vorkommt und das klinische Bild der Krankheit den Ärzten im allgemeinen vertrauter ist, eine Fehldiagnose zur Ursache.

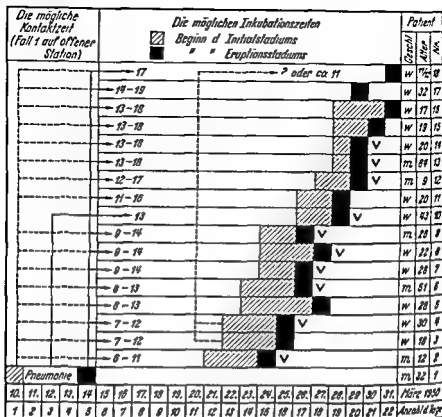


Abb 40 Pockenepidemie in Glasgow 1950 Verteilung der Kontaktfälle;
V = früher vakziniert (unter Auswertung einer Tabelle von Anderson)

lierung wurde Die Erkennung des ersten Falles wurde erschwert durch die im Vordergrund stehende Pneumonie. Sie war vermutlich bereits ein Symptom der variolösen Erkrankung und begünstigte die Übertragung des Erregers und die Ausbreitung der Epidemie

2. Pockenepidemie von Vannes (Frankreich) vom Dezember 1954 bis März 1955

(Eigene Beobachtung, ferner Bericht von Leroux und Mitarbeitern, 1955, und Groslier, 1956, Diagramm Abb 41)

Im November 1954 kam ein französischer Fallschirmjäger auf dem Luftweg von Indochina zu einem kurzen Urlaub in seine Heimatstadt Vannes (Bretagne) Er war geimpft und zeigte keinerlei Symptome einer Pocken-erkrankung Am 9. Dezember erkrankte sein ein Jahr alter Sohn Roger an

Die Pockenepidemie in Vannes (Frankreich) Dez. 1954 – März 1955

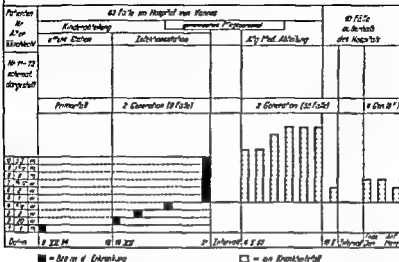


Abb 41

einem fieberhaften Exanthem und wurde mit der Diagnose Pyodermie bzw Pemphigus in die Kinderabteilung des Hospitals von Vannes aufgenommen. Die Erscheinungen heilten rasch ab, und das Kind wurde am 28. 12. wieder nach Hause entlassen.

Zwischen dem 19. und 31. Dezember 1954 erkrankten eine Pflegerin sowie 8 Kinder dieser Kinderabteilung an einem Ausschlag, den man als Windpocken ansah. Als zwei Patienten starben, schöpfte man Verdacht auf Variola und sandte Material an das Institut Pasteur in Paris. Von dort kam am 3. 1. 1955 die Bestätigung der Diagnose.

Zwischen dem 4. 1. und 18. 2. 1955 entwickelte sich die zweite Welle. Sie umfaßte 55 Personen, davon 53 Patienten und Angehörige des Hospitals.

Von Ende Januar bis Anfang März traten als dritte Welle noch insgesamt 8 isolierte Fälle außerhalb des Hospitals auf, dann erlosch die Seuche.

Es handelte sich in Vannes um Variola major eingeschleppt aus Indochina. 73 Personen erkrankten, davon starben 16, was einer Sterblichkeit von 22% entspricht. Es ist bemerkenswert, daß es sich fast ausschließlich um eine *Hospitalseuche* gehandelt hat. Nur 10 der 73 Patienten infizierten sich außerhalb. Die Seuche wanderte von der offenen Station der Kinderabteilung in die Infektionsstation und schließlich in die allgemeine medizinische Abteilung. Von den 38 Patienten dieser Abteilung erkrankten 30 (!) Überträger waren das gemeinsame Pflegepersonal. Es erkrankten 4 Ärzte und 6 Schwestern und Pfleger. Ein Arzt erlag der Infektion.

Im Laufe dieser Epidemie zeigten weitere 25 Personen — Patienten und Angestellte des Hospitals, darunter 5 Ärzte — ein Fieber *ohne* Hauterscheinungen. Neun dieser Kranken hatten ein röntgenologisch nachgewiesenes *Lungeninfiltrat* ohne besondere klinische Symptome. Bei einem dieser Patienten konnten wir die variolöse Natur dieser Lungenaffektion serologisch durch die KBR beweisen (*Variola sine exanthemate*).

3. Die Epidemie von Heidelberg 1958/59

(Diagramm Abb 42*)

Gelegentlich einer Indienreise erkrankte der Assistenzarzt einer Heidelberger Klinik am 27. 11. 1958 in Ceylon an Fieber, Kopf- und Kreuzschmerzen. Nach einigen Tagen bemerkte er einen akneähnlichen Ausschlag, später traten Schluckbeschwerden auf. Am 5. 12. 1958 traf er in Heidelberg ein. Er begab sich in das Krankenhaus, begrüßte Kollegen und Personal und machte auf seiner Station Visite. Wegen der fraglichen Akne konsultierte er den Hautarzt. Es wurde Verdacht auf Variola geäußert und die Krankenhausaufnahme und Isolierung veranlaßt. Im Anschluß daran erkrankten 20 Personen. Bei einer ungeimpften Ärztin entwickelte sich eine Variola confluens, bei einer älteren, in der Kindheit angeblich geimpften Patientin eine Variola pustulosa haemorrhagica. Beide starben. Der übrige Personenkreis hatte noch Impfschutz. Es entwickelte sich nur eine Variolois, bei einer Ärztin (Nr. 6) und einer Patientin (Nr. 20) mit verhältnismäßig schwerem Verlauf.

Zur Erläuterung dieser Vorkommnisse ist folgendes zu bemerken. Zwischen dem 14. und dem 23. 12. erkrankten 10 Personen. Davon hatten 9 am 5. 12. Kontakt mit dem Heimkehrer. Dieser Kontakt war nur kurz, zum Teil nur einige Minuten bei der Begrüßung, längstens einige Stunden. Trotzdem genügte er, um die Infektion zu übertragen. Die nachträglichen Erhebungen ergaben, daß während des nicht minder engen Kontaktes auf dem Heimflug nach Zürich und auf der Eisenbahnfahrt nach Heidelberg keine Übertragungen stattgefunden hatten. *Der Ersterkrankte muß also am 5. 12. nur während einiger Stunden massiv gestreut haben.*

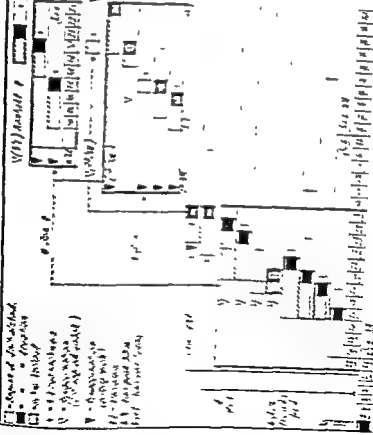
Zum Verständnis dieser Tatsache ist auf die von dem Patienten geäußerten Schluckbeschwerden hinzuweisen. Wir können annehmen, daß ein spezifischer Entzündungsprozeß in den Tonsillen oder in den Lymphfollikeln der Zunge vorhanden war, sich am 5. 12. entleerte und dadurch die sehr massive Tröpfcheninfektion ermöglichte. Gerade der Varioloisranke, der wegen seiner geringen Krankheitserscheinungen nicht erkannt und isoliert wird, gefährdet durch solche Ausscheidung aus latenten Schleimhautprozessen seine Umgebung.

*) Eigene Beobachtung. Das Diagramm wie auch die Abb. 35, 37 u. 39 wurden aus den von Herrn Professor Dr. Matthes lebenswürdigerweise überlassenen Unterlagen der Klinik zusammengestellt.

Die Variolaepidemie in Heidelberg

Dec. 1930 — Jan. 1931

Patient	Alter	Sex	Erkrankungsbeginn	Verlauf	Ergebnis	Vermerk
1	20	m	12.12.30	Lebend	A	1
2	19	m	13.12.30	Lebend	A	2
3	18	m	14.12.30	Lebend	A	3
4	17	m	15.12.30	Lebend	A	4
5	16	m	16.12.30	Lebend	A	5
6	15	m	17.12.30	Lebend	A	6
7	14	m	18.12.30	Lebend	A	7
8	13	m	19.12.30	Lebend	A	8
9	12	m	20.12.30	Lebend	A	9
10	11	m	21.12.30	Lebend	A	10
11	10	m	22.12.30	Lebend	A	11
12	9	m	23.12.30	Lebend	A	12
13	8	m	24.12.30	Lebend	A	13
14	7	m	25.12.30	Lebend	A	14
15	6	m	26.12.30	Lebend	A	15
16	5	m	27.12.30	Lebend	A	16
17	4	m	28.12.30	Lebend	A	17
18	3	m	29.12.30	Lebend	A	18
19	2	m	30.12.30	Lebend	A	19
20	1	m	31.12.30	Lebend	A	20



Die direkte oder indirekte Übertragung durch Pustelinhalt spielt keine große Rolle. Trotzdem ist auch dieser Infektionsmodus in Heidelberg vorgekommen, wie Fall Nr. 11 lehrt. Hier handelte es sich um die Zugehfrau des Heimkehrers, die am 12. 12. zu Hause seine Wäsche auspackte.

Aus der ersten Welle entstand eine zweite, die Erkrankungen traten zwischen dem 1. 1. und dem 7. 1. auf. Die Patienten Nr. 18 und Nr. 19 hatten Kontakt mit allen. Sie können sich also an der 2. oder 3. Generation infiziert haben. Die Möglichkeit einer 4. Generation oder 3. Welle muß darum offenbleiben. Nicht zu ermitteln war der Kontakt bei Nr. 20.

Bei den Patienten Nr. 7, 14 und 17 handelte es sich um einen fieberhaften Verlauf ohne Eruptionsstadium. Bei allen dreien gelang der Virusnachweis im Rachenspülwasser durch den zytopathogenen Effekt in der Gewebekultur und bei Nr. 14 und 17 auch der Nachweis auf der Eihaut. Mit dem Vorkommen von Variola sine exanthemate müssen wir bei jeder Epidemie rechnen.

Das Auftreten der Krankheit trotz kürzlich durchgeführter, erfolgreicher Revakzination wurde schon behandelt. Im Diagramm der Heidelberger Epidemie sind es die Patienten 12, 13, 14, 16, 18 und 19. Bei Nr. 12, 13 und 14 ist das Intervall etwas kurz, nämlich 5, 6 und 8 Tage. Die sich entwickelnde Vakzineimmunität kann das Krankheitsbild etwas mitigiert haben. Eine Verschlimmerung durch die Koinzidenz der beiden Infektionen trat jedenfalls nicht ein. Bei Nr. 16, 18 und 19 betrug das Intervall zwischen der erfolgreichen Vakzination und dem Beginn der Initialerscheinungen 22, 29 und 33 Tage. Die unterschiedliche Entwicklung des individuellen Impfschutzes wie auch die Bedeutung, welche der Exposition zukommt, wurde schon besprochen.

Die bei der Heidelberger Epidemie beobachteten Inkubationszeiten fügen sich dem bekannten Rahmen ein. Zwei Ausnahmen sind jedoch bedeutsam, nämlich Fall Nr. 2 und Nr. 11. Bei Nr. 2 finden wir einen Zwischenraum von 11 Tagen, bei Nr. 11 von 17 Tagen. Wegen der Länge dieses Intervalles wurde letzterer Patient im Diagramm gesondert eingetragen. Eine indirekte Übertragung, z. B. durch angetrocknetes Material, ist zwar unwahrscheinlich, läßt sich aber nicht mit Sicherheit ausschließen.

Schon bisher hat man aber in der Literatur sowohl auf verkürzte wie auch auf verlängerte Inkubationszeiten hingewiesen. Unbekannte Faktoren bei der Übertragung schränken den Wert vieler Beobachtungen ein. Die beiden Heidelberger Fälle zeigen jedoch ziemlich klare Verhältnisse. Bei Nr. 2, einem Assistenzarzt des Krankenhauses, war ein früherer Zeitpunkt des Kontaktes technisch nicht möglich. Er kam mit dem Heimkehrer frühestens am Tag von dessen Rückkehr, nämlich am 5. 12., in Berührung. Zu diesem Zeitpunkt war der Patient Nr. 11 ebenfalls im Krankenhaus und hatte Kontakt mit dem Ersterkrankten. Dann verließ er Heidelberg und kehrte an seinen Wohnort in Kaiserslautern zurück.

4. Einzelfälle

Pockeneinschleppung in Hamburg 1957 (Andres, K. H., Lieske, H., Lippelt, H., Mannweiler, E., Nielsen, G., Peters, D., und Seelemann, K.)

Ein 28jähriger Elektrotechniker kehrte nach einjährigem Aufenthalt in Indien und Pakistan am 14. 4. 1957 auf dem Luftweg mit Zwischenaufenthalt in Rom, Amsterdam und London nach Deutschland zurück. Ankunft in Hamburg am 21. 4. 1957. Der Patient war mit Sicherheit erstgeimpft (Impfnarben¹), angeblich vor der Ausreise auch wiedergeimpft.

Bereits in London erkrankte er am 23. 4. an Fieber- und Halsschmerzen. Am 27. 4. (5. Krankheitstag) Beginn eines Erythems mit kleinen Knötchen im Gesicht und am Hals, am 28. 4. Knötchen am Oberkörper und an den Extremitäten. Vom behandelnden Arzt wurde der Verdacht auf Pocken geäußert, jedoch keine Meldung an das Gesundheitsamt erstattet. Erst am 29. 4. erfolgte die Einweisung in das Krankenhaus. Dort stellte man die Diagnose Variolois (*Variola major*).

Seit Beginn der Erkrankung hatte der Patient im Hotel, im Flugzeug und zu Hause mit zahlreichen Personen Kontakt. Die Adressen der Flugpassagiere waren den Fluggesellschaften angeblich nicht bekannt. Der größere Teil der anderen Kontaktpersonen konnte erfaßt werden. Darunter befand sich auch ein ungeimpftes, siebenjähriges Mädchen. Es blieb bei der einen Erkrankung, Übertragungen wurden nicht beobachtet.

Pockeneinschleppung in Berlin 1959 (Dumjahn, G., Kima, Th., Henne, K.)

Ein 27 Jahre alter indischer Student verließ Bombay am 2. 4. 1959 mit dem Flugzeug und traf am 4. 4. in Berlin ein. Laut Angabe wurde die letzte Pockenschutzimpfung bei ihm im Dezember 1958 vorgenommen. Am 9. 4. bemerkte er während eines Zwischenaufenthaltes in Prag die ersten Krankheitszeichen. Am 5. 4. zeigten sich Hauterscheinungen, es erfolgte deshalb Einweisung in die Universitätsklinik der Charité wegen varizellenähnlichem Exanthem. Dort wurde am 6. 4. der Pockenverdacht gemeldet und am 7. 4. elektronenoptisch Quadviren nachgewiesen. Die Klinik stellte die Diagnose Variolois.

Während des Fluges von Prag nach Berlin und während des Aufenthaltes in einer Pension hatte der Inder mit zahlreichen Personen Kontakt. Sie wurden zum größten Teil ermittelt und isoliert bzw. überwacht. Eine weitere Erkrankung ist nicht bekannt geworden.

Soweit die bisherigen Erfahrungen ein Urteil erlauben, ergibt sich für den Ablauf eines Pockeneinbruches in Europa bei der zur Zeit gegebenen Impf-lage folgendes Bild:

1. Der erste Krankheitsfall läuft meist unter einer Fehldiagnose. Varizellen spielen dabei eine bedeutende Rolle. Der klinische Pockenverdacht kann frühestens am III—7. Krankheitstage gestellt werden.

sollen in den einzelnen indischen Teilstaaten zuerst erlassen werden. Die weitere vorbereitende Planung betrifft die Steigerung der Impfstoffproduktion, wobei man eine generelle Anwendung von Trockenvakzine nicht als notwendig erachtet, sondern die bisherige flüssige Vakzine, die bei Raumtemperatur in Indien nach etwa 7 Tagen ihre Wirksamkeit verliert, zum weiteren Gebrauch empfiehlt.

Das Impfprogramm muß nach Ansicht der Komitees 320 Millionen Menschen erfassen. Dafür sollen 20 000 Vakzinatoren trainiert werden. Eine große Zahl von Ärzten und Assistenten ist zur Überwachung und weiteres Personal zur Mithilfe vorgesehen. Auch an die Schreibkräfte zur listenmäßigen Erfassung der Impfungen hat man gedacht. Zur Deckung der Kosten dieses Programms wird eine Gesamtsumme von etwa 75 Millionen ind. Rupies = etwa 70 Millionen DM genannt.

Man kann die Erfahrungen von Bolivien nicht ohne weiteres auf den indischen Subkontinent übertragen. Es ist eine rein technische Frage, welche Methode in einem Lande die größte Zahl von Impfungen verspricht. Eine Bürokratisierung der Bekämpfung, wie sie sich in Indien anbahnt, verbürgt aber sicher nicht den raschen Erfolg, den man in Bolivien durch Beachtung der angeführten Forderungen erzielen konnte.

2. Die Aufgaben des öffentlichen Gesundheitsdienstes in Deutschland

a) Die gesetzlichen Grundlagen

Die *gesetzlichen Grundlagen* für alle Anordnungen, welche die Behörde bei Einschleppung von Pocken zu treffen hat, sind

- 1 Das Gesetz betr. die Bekämpfung gemeingefährlicher Krankheiten vom 30. 6. 1900 (Reichsseuchengesetz),
- 2 die Bekanntmachung betr. die Bestimmungen zur Ausführung des Gesetzes über die Bekämpfung gemeingefährlicher Krankheiten vom 21. 2. 1904,
- 3 die Bekanntmachung betr. Desinfektionsanweisungen für gemeingefährliche Krankheiten vom 11. 4. 1907,
- 4 die Verordnung zur Bekämpfung übertragbarer Krankheiten vom 1. 12. 1938,
- 5 die Vorschriften gegen die Verbreitung übertragbarer Krankheiten durch Schulen, Kinderheime und ähnliche Einrichtungen (Schulseuchenerlaß) vom 30. 4. 1942,
- 6 das Impfgesetz vom 8. 4. 1874,
- 7 die Durchführungsverordnung zum Impfgesetz vom 22. 2. 1910,
- 8 die an Stelle des Runderlasses des ehemaligen Reichsministers des Innern vom 19. 4. 1910 getretenen landesrechtlichen Durchführungsbestimmungen

Nach der Seuchengesetzgebung muß jeder Fall von Pockenerkrankung der Pockenverdacht dem zuständigen Gesundheitsamt oder der Ortspolizeihörde innerhalb 24 Stunden nach erlangter Kenntnis gemeldet werden *Anzeigespflichtig sind.*

1. jeder Arzt, der die Krankheit, den Krankheitsverdacht oder die Ausscheidung von Krankheitserregern festgestellt hat,
2. der Haushaltungsvorstand,
3. jede mit der Pflege oder der Behandlung des Erkrankten berufsmäßig beschäftigte Person,
4. derjenige, in dessen Wohnung oder Behausung der Verdachts-, Erkrankungs- oder Todesfall sich ereignet hat,
5. der Leichenbeschauer

Die Verpflichtung zur Anzeige tritt nur dann ein, wenn ein vorher aufgeführter Verpflichteter nicht vorhanden ist

Auf die Anzeige hin hat das Gesundheitsamt zuerst die notwendigen Ermittlungen durchzuführen. Diese betreffen die Feststellungen über Ursache, Ansteckungsquelle, Ausbreitung und die Gefahr der weiteren Verbreitung. An die Ermittlung schließen sich die Schutzmaßnahmen an. Sie werden vom Gesundheitsamt der für die Anordnung zuständigen Verwaltungsbehörde vorgeschlagen, doch kann bei Gefahr im Verzug das Gesundheitsamt selbst die Notmaßnahmen veranlassen. Diese bestehen in erster Linie in der Isolierung der krankheits- oder ansteckungsverdächtigen Personen und in der Durchführung der Schutzimpfung. Die Absonderung ist in einem Krankenhaus vorzunehmen, falls in der Wohnung des Kranken die nach amtlichem Urteil erforderlichen Absonderungsmaßnahmen nicht getroffen werden können (§ 14 des Reichsseuchengesetzes). Krankheitsverdächtige müssen von den Kranken getrennt isoliert werden.

Für die Einrichtung der Isolierabteilungen in Krankenhäusern, für den

sammengestellt und werden folgend auszugsweise wiedergegeben

Allgemeine Regeln

Im Krankenzimmer sind wirksame Maßnahmen zur Fernhaltung bzw. Vernichtung der Fliegen durchzuführen (Anbringung von Gazefenstern, Fliegenfängern, Verstäubung von Insektiziden, schnelle Beseitigung der Speisereste).

Pockenranke dürfen die allgemeinen Abortanlagen nicht benutzen. Auswurf, Kot und Urin sind in geeigneten Gefäßen zu sammeln und zu desinfizieren.

Der Kranke muß eine eigene Waschgelegenheit, Seife, Handtuch und Zahnputzglas sowie eigenes Eß- und Trinkgeschirr haben. Das Wasch- und Badewasser ist zu desinfizieren.

Leib- und Bettwäsche sind häufiger zu wechseln und zu desinfizieren.

Der Fußboden und die Umgebung des Bettes sind täglich feucht zu wischen. Die benutzten Wischtücher sind zu desinfizieren

Die Pflegepersonen müssen im Krankenzimmer Schutzkleidung tragen. Ihnen müssen eigene Waschgelegenheiten, Handtuch und Seife zur Verfügung stehen. Die Schutzkleidung ist vor dem Verlassen des Krankenzimmers abzulegen. Anschließend hat sich die Pflegeperson die Hände zu desinfizieren und zu waschen. Die Schutzkleidung und das Handtuch sind gemeinsam mit der Wäsche des Kranken zu desinfizieren und zu waschen

Desinfektionsmaßnahmen

Nach Überführung des Kranken in ein Krankenhaus dürfen aus dem bisherigen

Die laufende Desinfektion am Krankenbett

Von der laufenden Desinfektion müssen erfaßt werden
der Auswurf, das Gurgelwasser, die Pustelsekrete, die abgefallenen Schorfe, der Kot und Urin sowie das Wasch- und Badewasser des Kranken,
die Leib- und Bettwäsche, Taschentücher, Handtücher, Verbandmaterial und die zum feuchten Aufwischen des Krankenzimmers benutzten Wischtücher,
das Ess- und Trinkgeschirr sowie Besteck,
Verunreinigungen an Bett, Fußboden, Wänden, Möbeln sowie an anderen Einrichtungs- und Gebrauchsgegenständen
Hände der Pflegepersonen
Schutzkleidung und Handtücher des Pflegepersonals

Die Durchführung der Desinfektion

Der Auswurf und das Gurgelwasser werden in Gefäßen gesammelt, die bis fast zur Hälfte mit einer geeigneten Desinfektionslösung z. B. 3%iger Formalinlösung, gefüllt sind. Nach der letzten Benutzung sollen die Gefäße 4 Stunden lang stehenbleiben und können dann in den Abort entleert werden. Über weitere geeignete Desinfektionsmittel gibt der Amtsarzt Auskunft.

Absonderungen aus den Pusteln und sich ablosender oder abgelöster Schorf werden mit Zellstoff- oder Mull-Läppchen oder Watte aufgenommen, die in eine geeignete Desinfektionslösung zu legen sind. Ebenso ist mit dem benutzten Verbandmaterial zu verfahren. Einwirkungszeit 4 Stunden.

Der Stuhl des Kranken wird mit einer ausreichenden Menge einer Desinfektionslösung versetzt. Nach einer Einwirkungszeit von 6 Stunden kann das Gemisch in den Abort entleert werden. Der Urin wird in gleicher Weise behandelt. Er kann nach

nach Zusatz von
laß das Gemisch

Die Leib- und Bettwäsche, Taschentücher und Handtücher des Kranken sowie die

Kochen desinfiziert werden. Zu diesem Zwecke ist sie im Krankenzimmer in einen Waschtopf einzulegen, der 0,5%ige Sodaaflösung enthält. Die Wäsche ist nach kurzem Einweichen 1/2 Stunde zu kochen.

Der Fußboden, die Wände in der Umgebung des Bettes sowie die vom Kranken benutzten Gebrauchsgegenstände, die mit Pustelsekret, Schorf oder Auswurf verunreinigt sind, werden durch feuchtes Wischen mit Tüchern, die mit einer 3%igen Formalinlösung gut zu durchfeuchten sind, desinfiziert.

Die Desinfektion der Ess- und Trinkgefäße erfolgt im Krankenzimmer zweckmäßig durch Einlegen in eine 3%ige Formalinlösung für die Dauer von 4 Stunden.

Die Hände der Pflegepersonen sind mindestens durch zwei Minuten langes Abreiben mit einem Wattebausch, der mit 50%igem Äthylalkohol oder 1%iger Sublimatlösung getränkt ist, zu desinfizieren.

Schlußdesinfektion

Bevor das Zimmer des Kranken wieder von anderen Personen benutzt wird, ist eine Desinfektion nach den Anweisungen des Amtsarztes durchzuführen. Infizierte Kleidungsstücke, Leib- und Bettwäsche, Taschentücher, sofern sie nicht von der laufenden Desinfektion erfaßt worden sind, sind gemäß den Richtlinien für die Desinfektion am Krankenbett zu desinfizieren. Gebrauchtes Verbandmaterial und andere Dinge minderen Wertes sind zu verbrennen. Kamm, Haar- und Zahnbürste des Kranken sind durch Einlegen in eine 3%ige Formalinlösung über Nacht zu desinfizieren.

Der Kranke soll aus der Absonderung erst entlassen werden, wenn alle Krusten abgefallen sind, und von einem Facharzt für Hals-, Nasen-, Ohrenkrankheiten auch die Schleimhäute kontrolliert wurden (persistierende Geschwüre!).

Behandlung der Leichen

Auch von den Leichen an Pocken Verstorbener kann eine Ansteckung ausgehen. Das Waschen der Leiche ist zu unterlassen. Baldige Überführung in die Leichenhalle hat zu erfolgen. Die Ausstellung der Leiche im offenen Sarge ist unzulässig.

b) Die praktische Durchführung

Bei der praktischen Durchführung der Bekämpfungsmaßnahmen durch das Gesundheitsamt werden sich immer Situationen ergeben, die in den Gesetzen nicht vorgesehen sind, oder wo die Anwendung des Gesetzes auf Schwierigkeiten stößt. Der Amtsarzt ist dann gezwungen, nach eigenem Ermessen zu handeln. Er muß jede Maßnahme auf ihre Wirksamkeit hin überprüfen und sich auf die Anordnungen beschränken, die im jeweiligen Falle am zweckmäßigsten sind. Unter Berücksichtigung der Erfahrungen der letzten Jahre wird folgend zu den einzelnen Schutzmaßnahmen Stellung genommen.

1. Meldung und erste Maßnahmen

Es muß erwartet werden, daß die Meldung über einen Pockenverdacht unverzüglich und nicht erst am Ende der im Gesetz bestimmten Frist an das Gesundheitsamt geleistet wird. Ein anderes Verhalten wäre nicht zu verantworten. Meist wird der Amtsarzt schon in den Gang der Diagnose mit eingeschaltet sein. Er darf nicht warten, bis eine Bestätigung des Verdachtes

durch das Ergebnis der Laborkontrollen erfolgt, sondern muß schon vorher, eventuell durch Beiziehung der Fachleute, eine klinische und epidemiologische Klärung versuchen. Es kommen je nach der Symptomatik des Falles der Dermatologe, der Pädiater, der Internist und der Hygieniker in Frage. Bis zur Klärung ist der Patient unter Beachtung der entsprechenden Vorschriften in der Wohnung abzusondern oder in die Infektionsabteilung eines Krankenhauses einzuweisen

2. Die Isolierung

Wird der Variolaverdacht bestätigt, ist der Erkrankte, sofern dies nicht schon geschehen, auf die Isolierstation zu bringen. Bei der hohen Kontagiosität der Pocken ist die *Krankenhausisolierung eine unbedingte Notwendigkeit*. Die für die Absonderung in der Wohnung zu machenden Auflagen wird ein Wohnungseigentümer bzw. Hauswirt in der Regel nicht erfüllen können. So hat der Amtsarzt immer die Möglichkeit, die Überweisung in das Krankenhaus zu erzwingen.

Befindet sich der Patient bereits in einem Krankenhaus, so ist zu überlegen, ob die weiteren Maßnahmen der Isolierung und die Aufnahme von Kontaktpersonen nicht dort erfolgen können. So vermeidet man unnötigen Transport und weitere Kontakte. Die Entscheidung wird sich nach den örtlichen Verhältnissen richten.

Vor dem Transport muß der Patient frische Wäsche bekommen. Die gebrauchte Wäsche und alle sonstigen Kleidungsstücke und Gegenstände müssen bis zur Beendigung der Desinfektion im Zimmer bleiben.

Bei der Anordnung eines Transportes ist schon Sorge zu tragen, daß geeignetes Personal (s. unten) den Transport übernimmt, daß das Auto unmittelbar hernach desinfiziert und kein anderer Krankentransport in der Zwischenzeit durchgeführt wird. Sofort nach der Entfernung des Kranken aus seiner Wohnung ist diese zu verschließen und gegebenenfalls zu versiegeln, bis die Desinfektionsmaßnahmen möglich sind.

3. Die Ermittlung der Kontakte

Die Erfassung aller Kontaktpersonen muß unverzüglich erfolgen. Jede Verzögerung kann das Leben eines Menschen kosten. Man sollte keine Bedenken haben, auch die Presse zu informieren, um sich deren Mitarbeit zu sichern. Bei der Bedeutung, welche dem symptomarmen Erkrankten für die Übertragung zukommt, muß man bereits an die Möglichkeit sekundärer Infektionen denken. Es ist darum zweckmäßig, die Ermittlung auf zwei Personenkreise zu erstrecken.

Gruppe I Das ist der Personenkreis, der mit dem Ersterkrankten oder mit vermutlich infizierten Gegenständen unmittelbar Kontakt gehabt hat.

Gruppe II Das ist der Personenkreis, der mit dem unter Ziffer I genannten Personenkreis in Berührung kam

Beide Gruppen sind hinsichtlich der Bekämpfungsmaßnahmen unterschiedlich zu bewerten, wie weiter unten noch besprochen werden soll

4 Die Isolierung der Kontaktpersonen

Alle Personen der Gruppe I sollen im Krankenhaus auf Beobachtungsstationen isoliert, die Gruppe II durch das Gesundheitsamt täglich überwacht werden. Tritt bei einem Angehörigen der letzten Gruppe unklares Fieber auf, muß man ihn ebenfalls im Krankenhaus isolieren

5 Die Einrichtung der Isolier- und Beobachtungsstationen

Auf Grund der bisherigen Erfahrung in Europa darf man annehmen, daß eine Pockenepidemie nach der dritten Welle erlischt und die Zahl der infizierten Personen sich zwischen 20 und 100 bewegt. Es dürfte genügen, wenn man für die Isolierstation wie auch für die Beobachtungsstation je 20 Betten vorsieht und Sorge trägt, daß Notbetten aufgestellt werden können

Die für die Isolierung wichtigen Maßnahmen sind nicht sehr einfach durchzuführen. Erfahrungsgemäß ist die Personalbewegung in jedem Krankenhaus sehr groß. So entgehen der Krankenhausfriseur, der Zeitungshändler und andere Personen oft der Aufmerksamkeit, weil sie nicht zum engeren Kreis der Krankenhausangestellten gehören. Es bestehen viele Möglichkeiten, unbewußt oder absichtlich eine Sperre zu durchbrechen. Die Einrichtung einer Pockenisolierstation macht darum eine polizeiliche Überwachung und laufende Kontrolle notwendig

Die Station soll sich nie im Erdgeschoß befinden. Die Fenster muß man geschlossen halten, bei guter anderweitiger Belüftung soll man sie versperren. Solange die Patienten bettlägerig sind, kann man die Absonderung leichter durchführen. Schwieriger wird es bei den Rekonvaleszenten oder auf der Beobachtungsstation, wo sich ja meist Gesunde befinden. Man soll hier für entsprechende Belehrung sorgen. Durch gute psychische Betreuung läßt sich manche Schwierigkeit vermeiden

■ Das Personal

Die bisherigen Pockeneinbrüche in Europa haben bewiesen, daß Ärzte und Schwestern in besonderer Maße an der Verbreitung der Krankheit beteiligt sind. Bei der Einrichtung der Isolierstationen ist auf diesen Umstand zu achten. Es ist unseres Erachtens notwendig, daß auch das Arzte- und Pflegepersonal mit in die Isolierung eingeschlossen wird. Man hört oft den Einwand, geimpftes Personal sei immun, und der Immune könne nicht Virus-

träger sein Sicherheit haben wir hierüber nicht Auch kann man den symptomarmen Varioloiskranken nicht so leicht erkennen. Schließlich ist an die Virusübertragung durch Kleidung und Schuhzeug zu denken. Alle Gefahren werden vermieden, wenn die Isolierung sowohl die Kranken als auch das Personal umfaßt. Auf den Beobachtungsstationen kann auf eine Isolierung des Personals verzichtet werden

Es ist zu beachten, daß der erstbehandelnde Arzt, der zugezogene Facharzt, der Sanitäter und andere, die berufsmäßig mit den Kranken oder deren Ausscheidungen zu tun haben, ebenfalls Kontaktpersonen der Gruppe I sind Den erstbehandelnden Arzt wird man isolieren, man kann aber nicht die Personen einsperren, welche die Seuche bekämpfen sollen So ist es zweckmäßig, sich hier auf Desinfektionsmaßnahmen und Beobachtung zu beschränken Das Sanitäts- und Fahrpersonal soll nur für den Pocken-Seuchendienst eingesetzt und außerhalb dieses Dienstes im Krankenhaus abgesondert werden.

Zum ärztlichen Personal der Isolierstation gehört in der Regel auch der HNO-Arzt Bei der Wichtigkeit der Schleimhautkontrollen ist er mit zu isolieren

Das mögliche Auftreten interkurrenter Krankheiten bei den isolierten Patienten macht eine *Bereitschaft von weiteren Fachärzten* nötig Ferner ist an den Pfarrer und an den Notar zu denken Man soll vorsorglich ledige Personen ohne Kinderkontakt auswählen, die dann nur im Bedarfsfalle in Funktion treten Für solche Vorkommnisse ist vor dem Eingang zur Isolierabteilung eine Umkleidemöglichkeit zu schaffen und eine besondere Schutzkleidung bereitzulegen

7 Die Schutzimpfungen

Von gleicher Wichtigkeit wie die Isolierung der Kontaktpersonen ist die rechtzeitige Anordnung der Schutzimpfung Mit zu den ersten Maßnahmen gehört die *Mitteilung an die zuständige Impfanstalt* Diese muß frischen Impfstoff sofort durch Boten liefern und die eventuell notwendige Reserve für Massenimpfungen bereitstellen Es sind sämtliche Personen der Gruppe I und II durch den Amtsarzt zu impfen Andere Ärzte soll man nur im Notfall mit dieser Aufgabe betrauen Wer keine Impfpraxis hat, impft erfahrungsgemäß schlecht Es sind *kräftige und große Impfschnitte* anzulegen Auf die hier notwendige rasche und gute Arbeit wird nochmals aufmerksam gemacht Man muß den Personenkreis der I Erhebung bereits am Tage der Ermittlung dem Impfarzt zuführen Befand sich der Ersterkrankte auf der offenen Station eines Krankenhauses, so sind in der Regel sämtliche Patienten zu impfen, da das Personal den Kontakt mit allen vermittelt

Bereits am 3 Tag nach der Impfung muß man die Reaktion kontrollieren Ein Wiederimpfung zeigt bereits an diesem Zeitpunkt Rötung und beginnende Papel *Bleibt die Reaktion aus soll man sofort nachimpfen*

Es ist ratsam, die nächsten Angehörigen eines Patienten zu impfen, auch wenn dieser in den letzten 3 Wochen vor Beginn seiner Erkrankung keinen Kontakt mit ihnen hatte. Im Falle einer bedrohlichen Verschlimmerung seines Zustandes hat man eher die Möglichkeit, einem Angehörigen Zutritt in das Krankenzimmer zu gewähren.

Eine Vorsorge gilt ferner den ungeimpften Personen des Epidemiebezirkes. Hierzu gehören die noch nicht erfaßten Neugeborenen, die von der Pockenschutzimpfung zeitlich oder dauernd zurückgestellten, die erfolglos Geimpften und diejenigen, die sich der Pflichtimpfung entzogen haben. Den Anteil dieser Gruppen an der Gesamtbevölkerung dürfen wir normalerweise in einer Höhe von 15–20% veranschlagen, eine Schätzung, die für manche Gegenden Deutschlands wahrscheinlich zu niedrig ist. Ein gutorganisierter Gesundheitsdienst hat einen Teil dieser Personen bereits erfaßt, gegebenenfalls ist ein Aufruf nötig.

Man wird nun die Impfpflichtigen zur Impfung auffordern, allen anderen die freiwillige Impfung empfehlen. Erfahrungsgemäß ist der Andrang groß. Es sind darum Dauerimpfstellen vorzusehen und Impfärzte zu bestellen. Ferner ist ein genügender Vorrat an Impfstoff einzulagern.

Indikationen gegen die Impfung spielen bei einer Pockeneinschleppung nicht die Rolle, die man ihnen sonst zubilligt. Im Interesse eines raschen Schutzes darf man nicht ängstlich sein. Dies gilt insbesondere für Kontaktpersonen. Bei Krankheitszuständen muß man die mögliche Gefährdung abwägen und von Fall zu Fall entscheiden. Die überalterten Impflinge kann man mit abgetötetem Impfstoff (Vakzine-Antigen) oder mit Gammaglobulin vorbehandeln. Auch diese Präparate sollen frühzeitig bestellt und auf Vorrat gehalten werden.

8 Die Inkubationsimpfung

Man kann auf die Tatsache, daß ein Impfling sich möglicherweise bereits in der Inkubation befindet, keine Rücksicht nehmen. Erfahrungsgemäß wirkt sich der Impfschutz noch etwa bis zum 7. Tage aus. Eine Verschlimmerung bei späterer Impfung ist nach theoretischen Überlegungen möglich, wurde in der Praxis aber nie einwandfrei beobachtet. Da über den Termin des Kontaktes oft Unklarheiten bestehen, wird man auf alle Fälle impfen, solange die Krankheit noch nicht ausgebrochen ist.

Schnellere Antikörperbildung bei der Inkubationsimpfung verspricht auf Grund bisheriger Erfahrung die gleichzeitige Gabe von Vakzineantigen (inaktivierter Impfstoff). Noch zuverlässiger dürfte die Wirkung einer passiven Immunisierung durch genügende Mengen (6–12 ccm je Alter) von Vakzinegammaglobulin sein.

Mit Auftreten der ersten Impfreaktionen ist zu beachten, daß diese mit den Initialerscheinungen der Variola verwechselt werden können. Die Labor-diagnose kann ferner durch eine Koinkidenz von Variola- und Vakzine-

virus sehr erschwert werden. In der Praxis spielen diese Schwierigkeiten aber keine große Rolle, da im Laufe einer Epidemie das klinische Bild für die Diagnose weit mehr in den Vordergrund tritt.

9. Die Entlassung aus der Isolierstation

Vor der Aufhebung der Isolierung ist durch den Facharzt der Nasen-Rachen-Raum zu kontrollieren. Ist dieser Befund negativ, sind auch alle Hautkrusten abgefallen, so kann der Patient nach einem Reinigungsbad entlassen werden. Man wird ihn aber zur Sicherheit nicht gleich in seine Arbeitsstätte zurückschicken, sondern 3 Wochen Urlaub geben und anraten diesen Urlaub zu Hause zu verbringen. Lehrpersonal und Schulkinder müssen nach dem Schulseuchengesetz einen Zwischenraum von 6 Wochen einhalten. Den Namen und die Heimatadresse muß man in einer Liste festhalten, damit Nachforschungen möglich sind. Das gleiche gilt für die Entlassung aus der Beobachtungsstation. In jedem Falle ist auch die Gesundheitsbehörde des Heimortes zu benachrichtigen.

10 Die Berechnung der Fristen

Die Inkubationszeit der Variola ist ziemlich fixiert und beträgt 12 bis 13 Tage. Bei Variolois und bei Alastrim ist aber die Schwankungsbreite der Inkubationszeiten größer. Das muß man bei der Entscheidung über die Isolierung wie auch Entlassung berücksichtigen. Eine *Isolierungsdauer von 18 Tagen* soll in der Regel eingehalten werden.

11 Sonstige Maßnahmen

Auch für die möglichen *Todesfälle* ist vorzusorgen. Die Tatsache daß Leichen noch lange Zeit hochinfektiös sind, läßt es ratsam erscheinen eine Feuerbestattung zu empfehlen. Widersprechen religiöse Vorschriften, muß bei den zuständigen kirchlichen Behörden um die Erlaubnis nachgesucht werden. Auch die für die Leichenversorgung und für den Leichentransport eingesetzten Personen sind als „Kontaktpersonen“ zu behandeln.

12 Die Pockenkommission

Es ist zweckmäßig, gleich zu Beginn jeder Pockenepidemie aus den in Frage kommenden Fachleuten eine *Kommission* zu bilden. Diese soll der Gesundheitsbehörde dann bei allen Entscheidungen beratend zur Seite stehen.

DRITTER THEIL

DIE POCKEN DER TIERE

Allgemeine Gesichtspunkte

Ursprung und erstes Auftreten der Tierpocken sind unbekannt, es lassen sich nur mehr Vermutungen anstellen. Sicher ist, daß die Menschenpocken schon lange vor den Tierpocken in den Schriften erwähnt werden. Ob die aus dem frühesten Altertum von den Übersetzern als „Blättern“ bezeichneten Tierseuchen tatsächlich Tierpocken waren, ist jedoch sehr zweifelhaft. Über das Vorkommen der Schafpocken weiß man Sicheres erst seit dem 13. Jahrhundert. Die übrigen Tierpocken hat man aufmerksamer erst seit E. Jenners Schutzimpfung verfolgt.

Viel ist seither über die gegenseitigen Verwandtschaftsbeziehungen der Tierpocken und ihre Stellung zu den Menschenpocken diskutiert worden. Faßt man alle bisherigen Beobachtungen, Experimente und Arbeiten kritisch zusammen, so scheinen sich die Menschenpocken unter gewissen Bedingungen eher in bestimmte Tierpocken umwandeln zu können als umgekehrt. Eine Umwandlung von originären Tierpocken in Menschenpocken ist bis jetzt noch nie gelungen und in der Natur auch noch nie beobachtet worden.

Nach den bisherigen Studien kommen Pockenerkrankungen bei allen Tieren vor. Die wichtigsten sind die Pocken der Rinder, der Büffel, der Schafe, Pferde, Esel und Maulesel, der Kamele und Dromedare, der Ziegen, Schweine, Affen, Hasen, Kaninchen, des Haus- und Wildgeflügels, der Mäuse und Ratten. Experimentell können Pockenerkrankungen auch bei den kleinen Laboratoriumstieren, wie Kaninchen, Meerschweinchen, weißen Mäusen, Ratten und Goldhamstern, erzeugt werden.

Die Tierpocken treten entweder als schwere *Allgemeinerkrankung* auf, so die Geflügelpocken, die Mäusepocken, die Schafpocken, die Kaninchenpocken, seltener die Ziegen- und Schweinepocken, oder sie beschränken sich auf einzelne Körperstellen in Form eines *örtlichen Ausschlages*, so bei Pferden, Hunden, Kamelen und beim Rind. Die örtlichen Pocken sind ihrer Natur nach meist endemisch. Sie können aber gelegentlich auch epidemisch werden und den Charakter einer Allgemeininfektion annehmen. Dies trifft besonders für die Kuhpocken zu.

Nicht alle Tierpocken zeigen die typischen Stadien einer Pockenerkrankung. Bei einigen fehlt das Pustelalexanthem, auch bevorzugen manche originäre Tierpockenviren unterschiedliche Gewebe als Hauptmanifestationsorgane, wodurch die klinischen Symptome ebenfalls verändert werden.

Bei den Pockenerkrankungen der Tiere hat man grundsätzlich zu unterscheiden zwischen den sog. *originären Tierpocken* und den Pocken, die nur zufällig auf die betreffende Tierart übergegangen sind. Letztere sind gleich-

sam verirrte Krankheitsformen In der Regel handelt es sich dabei bevorzugt um Infektionen mit dem *Vakzinevirus*. Wenn man deshalb z. B. von Schafpocken, Schweinepocken, Kuhpocken oder Ziegenpocken spricht, darf man durchaus nicht an gleichartige Prozesse denken. Man bringt mit den Namen nur zum Ausdruck, daß dieser und jener Wirt an Pocken erkrankt ist, nicht aber, welches Pockenvirus die Krankheit verursacht hat. Die Pocken der Kühe werden z. B. durch das originäre Kuhpockenvirus oder durch das Vakzinevirus hervorgerufen, die Schweinepocken durch das originäre Schweinepockenvirus und durch das Vakzinevirus, das gleiche gilt für die Ziegenpocken, während die Pferdepocken anscheinend nur eine einfache Vakzineinfektion darstellen, und die Kaninchenpocken bisher nur durch böartige, besonders virulente Vakzinestämme ausgelöst worden sind, alles Tierpockenformen mit vollkommen unterschiedlichen Erregern.

Das breiteste *Wirtsspektrum* hat das zur menschlichen Pockenschutzimpfung verwendete *Vakzinevirus*. Es kann praktisch bei allen Tieren, selbst bei den Vögeln, zu Pockenerkrankungen führen. Die Infektionen erfolgen dabei meist durch Verschleppung des Virus bei den Pockenschutzimpfungen des Menschen. Die vakzinebedingten Tierpocken sind im allgemeinen harmlos, meist örtlich lokalisiert und zeigen keine Tendenz für eine seuchenartige Verbreitung. Die *originären Tierpocken* dagegen sind durch ein ganz *enges Wirtsspektrum* charakterisiert. Ihre Erreger beschränken sich in der Regel nur auf *einen* spezifischen Wirt, z. B. die Schafpocken auf das Schaf, die Schweinepocken auf das Schwein. Schon durch diese Wirtsspezifität lassen sich die Erreger der originären Tierpocken voneinander und vom Vakzinevirus unterscheiden. Weiter ist von Bedeutung, daß zwischen dem Vakzinevirus und einzelnen originären Tierpockenviren oft keine Kreuzimmunität besteht, so daß das gleiche Tier zweimal an Pocken erkranken kann, einmal an seinem originären Erreger und einmal am Vakzinevirus. Diese Verhältnisse treffen für die Schweinepocken, Schafpocken und Ziegenpocken zu. Eine Kreuzimmunität zwischen Vakzinevirus und originärem Tierpockenerreger besteht nur bei den Mäusepocken, bei den Kuhpocken und bei den Affenpocken. Im einzelnen wird hierauf in den speziellen Kapiteln eingegangen. Die originären Tierpocken belasten das Tier in der Regel stärker als die Vakzineinfektionen. Sie zeigen zudem häufig ausgesprochen epidemischen Charakter.

Als *selbständige originäre Tierpockenviren* dürfen angesprochen werden das Mäusepockenvirus, das Schafpockenvirus, das Schweinepockenvirus, das Ziegenpockenvirus, das Geflügelpockenvirus, das Kuhpockenvirus, vielleicht auch das Affenpockenvirus. Das Virus der seuchenhaft auftretenden Kaninchenpocken ist mit dem Vakzinevirus identisch, das gleiche gilt für die anderen meist lokal auftretenden Tierpocken, z. B. für die Pferdepocken.

Histopathologisch gleichen die Veränderungen bei den Tierpocken im wesentlichen den Menschenpocken. Die Ausnahmen werden in den speziellen Kapiteln behandelt. Hier soll nur erwähnt werden, daß man z. B. bei den

originären Ziegenpocken sehr selten Einschlusskörperchen im virusinfizierten Hautgewebe der Ziegen findet (*Bakos u. Brag*), oder daß bei den Schweinepocken im Kern der infizierten Hautzellen typische Vakuolenbildungen auftreten. Man faßte sie früher als Kerneinschlusskörperchen auf.

Epidemiologisch bestehen Unterschiede zu den Menschenpocken. Einige Tierpockenviren werden vorzugsweise durch Insekten übertragen. So sind an der Verschleppung der Geflügelpocken Fliegen und Moskitos, an der Übertragung der Schweinepocken Läuse beteiligt. Während man bei den Menschenpocken latente Infektionen nicht kennt, ist der latente Infektionszustand z. B. bei den Mäusepocken die wichtigste Verlaufsform.

Nur einige der Tierpocken haben eine wirtschaftliche Bedeutung. Es handelt sich im wesentlichen um die Schafpocken, die Geflügelpocken in bestimmten Ländern noch um die Ziegenpocken, vielleicht auch um die Mäusepocken, wenn man an große Zuchtbetriebe denkt.

Therapeutisch wird bei Schafpocken und Geflügelpocken schon seit Jahren mit Erfolg die Vakzination mit Lebendimpfstoffen angewendet. Auch gegen die Ziegenpocken sind Lebendvakzinen entwickelt worden, deren Wert aber noch umstritten ist. Die Mäusepocken können durch prophylaktische Schutzimpfung mit Vakzinevirus bekämpft werden, da zwischen dem Ektromelievirus und dem Vakzinevirus eine Kreuzimmunität besteht. Bei den anderen originären Tierpockenseuchen ist eine Vakzination mit dem Vakzinevirus sinnlos. Früher hatte man dies versucht. Wie vorher aber schon erwähnt wurde, ist zwischen den originären Tierpockenviren und dem Vakzinevirus mit Ausnahme des Ektromelie-, Kuhpocken- und Affenpockenvirus kein Kreuzschutz vorhanden.

Im folgenden werden die einzelnen Tierpockenerkrankungen kurz besprochen und dabei besonderer Wert auf die Stellung der Erreger im System der Pockenviren, auf die gegenseitigen Beziehungen untereinander und zu den Menschenpocken, auf die Klinik, Epidemiologie und Bekämpfung gelegt. Gleichzeitig sollen die Unterschiede zwischen originären Tierpocken und den durch das Vakzinevirus verursachten Erkrankungen der Tiere herausgearbeitet werden, um Klarheit in ein Kapitel der Pockenforschung zu bringen, das bis zum heutigen Tage immer wieder Anlaß zu Verwechslungen gab.

Die Rinderpocken

(Abb. 43)

Die Pockenerkrankung der Rinder, auch „Kuhpocken“ genannt, tritt als Lokalinfektion oder als Allgemeininfektion auf. Meist beschränkt sie sich auf einzelne Körperstellen des Tieres in Form eines örtlichen Pockenausschlages am Futer und an den Zitzen, beim Stier am Skrotum.

Ihrer Natur nach sind die Rinderpocken endemisch. Sie können aber auch den Charakter einer schweren Allgemeinerkrankung mit Generalisation des Virus über den ganzen Körper annehmen und epidemisch werden. Schwere

Ulzera und Mastitiden begleiten dann die generalisierte Form. So beschreibt in jüngster Zeit *Downie* zwischen 1944 und 1950 allein 10 Kuhpockenepidemien in England und Holland, *Leroy* 1952 eine in der Bretagne und *Uellini* 1953 eine in Brasilien. Die Pockenerkrankung der Rinder kann weiter als schwere Dermatitis und ulcerative Stomatitis in Erscheinung treten. Über ein derartiges Krankheitsbild, das beim Rind in Ruanda-Urundi beobachtet wurde, berichten *Huygelen* und *van Tongeren* 1959.

Ätiologisch ist die Pockenerkrankung der Rinder nicht einheitlich. Sie kann einmal hervorgerufen werden durch das *Vakzinevirus* und zum anderen durch ein „*originäres*“ (*sui generis*) oder „*echtes*“ *Kuhpockenvirus*.

Die Mehrzahl der früheren Pockenforscher vertrat die Ansicht, daß das Vakzine- und das Kuhpockenvirus dasselbe sei. Heute wissen wir, daß dies nicht richtig ist. Mit den modernen Viruslaboratoriumsmethoden läßt sich nachweisen, daß sich das *Kuhpockenvirus* vom *Vakzinevirus* in vielen biologischen Eigenschaften unterscheidet. Die in den letzten Kuhpockenepidemien in England und Holland als Erreger isolierten Stämme glichen den augenblicklich in allen Ländern zur Impfung des Menschen verwendeten Vakzinestämmen nicht. Sie unterschieden sich von ihnen durch gleichbleibende Eigenschaften in ihrer Kultur und Antigenstruktur sowie im histologischen Bild der Veränderungen im Wirt. Es hat den Anschein, daß die Pockenerkrankung des Rindes, welche nur in Form eines örtlichen Ausschlages meist am Euter auftritt, eine Vakzineinfektion ist, während sich die originären Kuhpocken doch mehr als Allgemeinerkrankung manifestieren. Es muß also bei der Pockenerkrankung des Rindes unterschieden werden zwischen Vakzineinfektion und originären Kuhpocken.

Der Krankheitsablauf beim einzelnen Rind wird wahrscheinlich auch beeinflusst durch den *Infektionsmodus*. Während beim Vakzinevirus die experimentelle oder zufällige kutane Reaktion im Vordergrund steht, ist beim originären Kuhpockenvirus auch an die Aufnahme über die Schleimhäute des Respirationstraktes zu denken. Im ersten Fall wird die Infektion mehr einen lokalen Charakter annehmen, eine nicht zu große Infektionsdosis vorausgesetzt. Im zweiten Fall kommt es immer zu einer Allgemeininfektion, die wir wahrscheinlich in das Formenbild der zyklischen Infektionen einreihen dürfen.

Bei der *experimentellen Infektion* des Rindes beträgt die Inkubationszeit im allgemeinen 2 bis 7 Tage. Sie ist bei der Vakzineinfektion meistens kürzer als bei der Kuhpockeninfektion. Die Krankheit bedingt in der Regel bei beiden Infektionen ein mäßiges Fieber. Es dauert etwa 10 Tage. Nach *Berger* und *Puntigam* liegen die Temperaturen bei der originären Kuhpockenerkrankung niedriger als bei der Vakzineinfektion der Rinder. Kurz darauf oder auch gleichzeitig mit dem Fieber kommt der Pockenausschlag zum Vorschein. Die Pustelbildung beginnt mit einer zirkumskripten Rötung. Es entwickelt sich daraus eine Papel (*Stad papulosum*), die bald in ein Bläs-

den (Stad. vesiculosum) übergeht und schließlich zur typischen Pockepustel (Stad. pustulosum) mit zentraler Nabelung (Nekrose) heranreift. Von der Mitte aus trocknet die Pustel später zu einer Kruste ein. Diese Krusten sitzen fest auf und fallen bei der Vakzineinfektion früher ab als bei der Kuhpockeninfektion. Bei letzterer reichen die zentralen Nekrosen auch tiefer in das Bindegewebe, wodurch die Pusteln flacher wirken. Häufig zeigen die originären Kuhpocken einen hämorrhagischen Einschlag. Die Krusten erscheinen bei ihnen deshalb auch dunkler, oft blauschwarz. Das Krankheitsbild bei der Vakzineinfektion der Rinder verläuft akut, klingt aber rasch ab. Bei der Kuhpockeninfektion zieht sich der Prozeß mehr in die Länge.

Puntigam und *Berger* haben über das Verhalten des weißen Blutbildes, der Serumweißkörper und des Cholesterinspiegels bei der experimentellen Vakzine- und Kuhpockeninfektion gearbeitet. Der Verlauf der Kurve der neutrophilen Granulozyten ist bei beiden Infektionen, abgesehen von einer geringen zeitlichen Verschiebung, ziemlich gleich. Das Gesamtcholesterin zeigt im Serum der kuhpockeninfizierten Rinder eine geringgradigere Abnahme als bei der Vakzineinfektion. Auch die Beeinflussung des Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrindensystems ist bei den originären Kuhpocken wesentlich schwächer.

Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Krankheitsbildern ist die natürliche Infektion der Rinder mit originärem Kuhpockenvirus in der Regel von einer Generalisierung begleitet. Es kommt zu einer schweren Allgemeinerkrankung mit hohem Fieber, die vor allem durch die Vermehrung des Virus in den inneren Organen bedingt ist. Daneben entwickelt sich der Pockenausschlag am Euter, an den Zitzen, am Skrotum, seltener an anderen Stellen des Hautorgans. Auch die Mundschleimhaut kann beteiligt sein (ulzerative Stomatitis).

Die schwere Form der originären Kuhpocken neigt, wie schon erwähnt, zu epidemischer Verbreitung, während die zufällige Übertragung über das Hautorgan dann den obenbeschriebenen Charakter der experimentellen Infektion annimmt und auf lokale Ausbreitung beschränkt bleibt. Im Weidetrieb kann dann auch einmal ein größerer Tierbestand befallen werden.

Über eine Vakzineenzootie unter den Rindern eines mecklenburgischen Dorfes berichteten *Otte* und *Mochmann*. Ein Kind, das zum zweiten Male gegen Pocken geimpft worden war, übertrug beim Melken das Vakzinevirus auf Kühe. Durch gemeinsames Weiden auf der Gemeindekoppel verbreiteten sich die Vakzinepocken auf zahlreiche Rinder des Dorfes.

Das originäre Kuhpockenvirus kann vom Rind auf den Menschen übergehen. Es sind schwere Verlaufsformen beschrieben worden (*Dosch* und *Moritsch*), auch Enzephalitiden wurden beobachtet (*Uerlinde*).

Die Diagnose der Pockenerkrankung des Rindes kann nach den klinischen Erscheinungen, histopathologisch (gleiches Bild wie bei den Menschenpocken, Einschußkörperchen), durch die Isolierung und Zuchtung des Virus



Abb 43
Vakzineinfektion beim Rind
(schematisch)



Abb 44
Pferdepocken (schematisch)



Abb 45
Mäusepocken

und serologisch (Hämagglutinationshemmung) gestellt werden. Eine Differenzierung zwischen Vakzine- und originärem Kuhpockenvirus ist möglich. Auf die wichtigsten Kriterien wurde im virologischen Abschnitt eingegangen.

Differentialdiagnostisch kommen bei der Pockenerkrankung der Rinder Stomatitis papulosa, Stomatitis vesicularis, pseudoaphthöse Stomatitis und eventuell auch Maul- und Klauenseuche in Betracht.

Die Büffelpocken

Auch die Pocken der Büffel scheinen ätiologisch nicht einheitlich zu sein. Hauptsächlich dürften sie durch das Vakzinevirus verursacht werden. Man hat jedoch auch mit Infektionen durch das originäre Kuhpockenvirus, vielleicht auch durch das Variolavirus zu rechnen.

Nach Ramak-Rishnan zeigten Kreuzimmunitätsteste mit Virus, das aus einer Pockenepidemie von Büffeln in Indien herausgezüchtet wurde, bei Büffeln, Affen und Kaninchen eine Identität mit dem Vakzinevirus an. Da jedoch zwischen dem Vakzine-, Variola- und Kuhpockenvirus eine Kreuzimmunität besteht, ist das tatsächliche ätiologische Agens hierdurch nicht sicher zu finden. Maquisond berichtet über eine generalisierte Form von Büffelpocken in West-Pakistan, die durch 2–3 Wochen persistierende Mastitiden und Ulzera kompliziert wurde. Alle Fälle waren mit Ausbrüchen von Variola bei Menschen vergesellschaftet.

In der Regel verlaufen die Büffelpocken jedoch wie die Pocken der Rinder verhältnismäßig milde und beschränken sich auf lokale Veränderungen.

Die Pferdepocken

(Abb. 44)

Der Erreger der Pferdepocken ist mit dem Vakzinevirus identisch. Wie weit auch das originäre Kuhpockenvirus mitbeteiligt ist, ist noch unsicher.

Der Pockenausschlag tritt an der Fesselbeuge (vesikulo-papulöses Hautexanthem) oder an der Mundschleimhaut auf. Gelegentlich sind auch mehrere Stellen gleichzeitig betroffen. Die Pockenerkrankung der Mundschleimhaut hat man früher als „ansteckende, pustulöse Mundentzündung“ (Stomatitis pustulosa contagiosa) bezeichnet.

Unter natürlichen Verhältnissen greift die Krankheit von Pferd zu Pferd über, aber sie kann auch auf Kühe und Menschen und umgekehrt von diesen auf Pferde übertragen werden.

Die Inkubationszeit beträgt 5 bis 8 Tage. Mit dem Fieber entstehen die typischen Pockenblasen an der Mundschleimhaut und an der Fesselbeuge. Der Pockenausschlag kann auf Nase, Augen, Lippen, Geschlechtsorgane und Schenkel übergreifen. Aus den Blasen entwickeln sich Pusteln, die regelmäßig vereitern und in Geschwüre übergehen. Der Verlauf ist meist gutartig.

Die Diagnose der Pferdepocken erfolgt wie bei den Rinderpocken. Eine spezifische Bekämpfung gibt es nicht. In größeren Pferdebeständen, die von der Seuche bedroht sind, kann prophylaktisch geimpft werden. Für die Impfung eignet sich Rinder-Dermovakzine (Pockenschutzimpfstoff des Menschen). Die Impfung erfolgt kutan, seitlich am Hals. Ist die Krankheit seuchenhaft ausgebrochen, sind die erkrankten Tiere zu töten.

Die Kaninchenpocken (rabbit-pox)

(Abb 46)

Sie kommen sporadisch wie auch epidemisch vor. Große Seuchenausbrüche sind aus Amerika bekannt. Die Kaninchenpocken sind hoch kontagiös. Sie wurden als Spontaninfektion von *Levaditi* und *Sandis-Bayarri* (zitiert bei *Dumas*) unter Kaninchenbeständen beobachtet, die in Pferdeställen untergebracht waren.

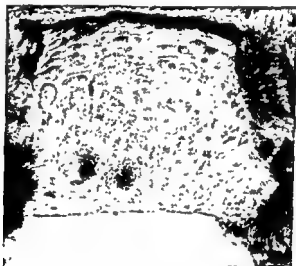


Abb 46 Kaninchenpocken

Aus: *DL MAS Les Animaux de Laboratoire, Collection de l'Institut Pasteur, Editions Médicales Flammarion, Paris*

Wahrscheinlich handelt es sich bei den Kaninchenpocken um eine sogenannte „böartige“ Vakzineinfektion, die durch Aufnahme von hochvirulentem Virus über den Respirationstrakt zustande kommt. Das Virus läßt sich gut in bebrüteten Hühnereiern züchten und ist durch einen hämorrhagischen Einschlag charakterisiert. Es besteht Kreuzimmunität gegenüber dem Vakzine- und Kuhpockenvirus. In seiner Antigenstruktur scheint es dem Vakzinevirus aber näherzustehen. Nach Kaninchenpocken ist das Tier nicht mehr empfänglich für Vakzine, jedoch ist ein vakziniertes Kaninchen nicht absolut geschützt gegen eine Infektion mit dem Kaninchenpockenvirus.

Nach *Levadits* und *Sanchis-Bayarri* sind Kaninchenpocken und Vakzine identisch *Pearce* und Mitarbeiter (Literatur bei *Dumas*) sind der Ansicht, daß es sich bei dem Kaninchenpockenvirus um ein mit dem Vakzinevirus zwar verwandtes, jedoch selbständiges Virus handelt. Nach unseren Erfahrungen stimmen das Kaninchenpockenvirus und die Neurolapine in vielen Eigenschaften überein. Ersteres ist leicht übertragbar, letzteres nicht. Es scheinen drei Kriterien für das Zustandekommen von Kaninchenpocken verantwortlich zu sein: 1. empfängliche Tiere, 2. hochvirulentes Vakzinevirus, 3. Aufnahme des Virus über den Atmungswege und Haften des Virus.

Die Inkubationszeit der Kaninchenpocken beträgt 5–9 Tage. Das Tier verliert dann den Appetit und bekommt Durchfälle. Die charakteristischen Symptome sind in erster Linie eine uni- oder bilaterale Blepharitis, aus der sich eine Konjunktivitis, Keratitis und Iridozyklitis entwickeln kann. 1–2 Tage später treten an der Haut der Ohren, auf der Bauch- und Rückenhaut und am Skrotum Flecken auf, die zu harten roten, wenig erhabenen Papeln von etwa 1 cm Durchmesser heranwachsen. Ein Genitalödem sowie eine Orchitis können sich anschließen. Auch Schleimhautsymptome mit Ulcerationen treten auf. Die Hauteffloreszenzen bilden sich niemals zu Bläschen oder Pusteln um. In perakuten Fällen fehlt in der Regel jeglicher Pockenausschlag (septikämische Form).

Die Mortalität der Kaninchenpocken ist ungewöhnlich hoch, unter jungen Tieren 70%, bei den erwachsenen Tieren 30–40%.

Die Mäusepocken — infektiöse Ektromelie

(Abb. 45)

Die Ektromelie ist eine erstmals von *Marchal* beschriebene, bei Mäusen stark verbreitete Pockenkrankheit. Sie ist sehr kontagiös. Man kennt drei Verlaufsformen: die akute und perakute Erkrankung, die chronische Erkrankung und die latente Infektion. Letztere scheint die Regel zu sein. Die meisten Mäusezuchten sind latent verseucht. Unter bestimmten Bedingungen (Provokation) kommt die Seuche hoch und kann dann große Epizootien verursachen. Mit Ektromelie verseuchte Mäusezuchten sind für alle Virusarbeiten ungeeignet.

Der Erreger verfügt über gemeinsame antigene und immunogene Komponenten mit dem Variola-, Vakzine- und Kuhpockenvirus. Es besteht zwischen diesen Viren eine gegenseitige Kreuzneutralisation und Kreuzimmunität. Diese Erreger bilden eine verhältnismäßig einheitliche Untergruppe der Pockenviren. Biologisch lassen sie sich jedoch gut voneinander unterscheiden. Die Methode der Wahl ist dabei die Differenzierung durch Züchtung im Hühnerembryo (*Herrlich* und *Mayr*). In Gewebekulturen von Mäusefibroblasten vermehrt sich das Virus mit charakteristischem, zytopathogenem Effekt (*Diefenthal* und *Habermehl*), ebenfalls in Hela- und ähnlichen Zellen menschlichen Ursprungs.

Die akute Erkrankung tritt mit Veränderungen an den Extremitäten, am Schwanz und am Kopf oder auch ohne jegliche äußere Erscheinungen in einer sogenannten „septikämischen“ Form auf. Die charakteristischen Symptome sind Schwellung, Abschnürung und Verlust der Extremitäten und des Schwanzes, Schwellungen am Kopf, besonders um die Schnauze und am Kiefer. Man spricht von einem „Mumpsgesicht“. Die akute Erkrankung ist eine zyklische Virusinfektion. Die Arbeiten *Fenners* über die Pathogenese der Mäusepocken wurden für viele andere Virusinfektionskrankheiten richtungweisend. Akut erkranken besonders die jungen Mäuse, die noch nicht durchseucht sind, oder empfängliche Tiere, die in eine verseuchte Population kommen. Die Todesraten sind hoch.

Die chronische Erkrankung lokalisiert sich hauptsächlich an den Extremitäten, am Schwanz und am Kopf. Meist sind ältere Tiere. Todesfälle sind nicht häufig.

Die wichtigste Differentialdiagnose stellen Bißverletzungen dar, nach denen ebenfalls die Extremitäten und der Schwanz abfallen können, und die häufig auch horkige, knollige Auftreibungen hervorrufen, die den Anfangsstadien der Mäusepocken gleichen. Daneben kommen bakterielle Septikämien differentialdiagnostisch in Frage.

Die natürliche Übertragung erfolgt in erster Linie durch Bisse und durch gegenseitiges Kratzen. Eine Übertragung über den Respirationstrakt wird diskutiert.

Histopathologisch gleichen die Veränderungen denen bei den anderen Pocken.

Die Diagnose ist klinisch, licht- und elektronenmikroskopisch (Elementarkörperchen), histologisch (Einschlußkörperchen), serologisch (Neutralisation ABR und HAH) mit Vakzinevirusantigenen und durch die Erregerisolierung besonders aus Leber und Milz, möglich. Bei der akuten Form ist die Prognose ungünstig.

Die Bekämpfung der Ektromelie erfolgt am zweckmäßigsten durch Tötung der infizierten Populationen und durch virusfreie Aufzucht in Isolierstallungen. Daneben ist eine prophylaktische Schutzimpfung mit Vakzinevirusimpfstoffen möglich. Am besten eignet sich hierfür eine Rinder- oder Schafdermovakzine. Das Pulpamaterial wird 1:100 verdünnt und in einer Menge von 0,5 ml pro Tier dreimal subkutan in einem Intervall von 4 Tagen verimpft. Der Impfschutz dauert 6–9 Monate. Später läßt er nach. Nach 21 Monaten ist die Immunität erloschen. Derartig immunisierte Mäuse sind für andere Viren noch voll empfänglich.

Neben der Impfung mit lebendem Vakzinevirus empfiehlt *Konosh* eine prophylaktische Vakzinerung mit Formalinvakzine aus Laborektromeliestämmen. Man verwendet hierzu am besten Leber von ektromeliinfizierten Mäusen. Das Virus wird mit 0,2% Formalin bei 5 °C über 10 Tage inaktiviert.

wobei die Inaktivierungsgemische täglich geschüttelt werden. Die Impfdosis pro Tier beträgt 0,5 ml. Die Impfung wird ebenfalls subkutan dreimal in Abständen von 4 Tagen vorgenommen. Auch diese Formalinvakzine soll einen 100%igen Schutz verleihen.

Die Pocken der Schweine

(Abb. 47 u. 48)

Beim Schwein werden als „Pocken“ verschiedene pockenartige Erkrankungen angesprochen. Nicht alle gehen auf die gleiche Ursache zurück. Neben „Schweine- und Ferkelpocken“ ist ein „pockenartiger Ausschlag der Ferkel“ bekannt. Besonders unter diesem Namen können sich pockenartige Hauterkrankungen (Ekzeme) verbergen, die sich nicht übertragen lassen.

Im allgemeinen versteht man aber auch beim Schwein unter Pocken eine verhältnismäßig einheitliche Gruppe von typisch verlaufenden akuten fieberhaften, ansteckenden Erkrankungen, die charakterisiert sind durch einen Ausschlag auf der Haut und z. T. an den Schleimhäuten, der sich aus einer maculo-papulösen zur pustulösen Form entwickelt und durch Virus hervorgerufen wird, die sich biologisch in ein sehr einheitliches System einordnen lassen.

Für die virusbedingten Pockenerkrankungen des Schweines werden zwei verschiedene Erreger verantwortlich gemacht, das Vakzinenvirus und ein „originäres“ (*sui generis*) oder „echtes“ Schweinepockenvirus. Die Vakzine-Pockenerkrankung tritt bei Schweinen jeglichen Alters auf, während sich die originären Schweinepocken mehr auf Ferkel beschränken. Die Infektion mit dem Vakzinenvirus läuft stets sehr stürmisch und schnell ab. Nach wenigen Tagen ist der Krankheitsprozeß abgeschlossen, die Tiere gesunden und gedeihen normal. Bei den originären Schweinepocken fehlen die stürmischen Initialerscheinungen, die Krankheit entwickelt sich langsam, zieht sich dafür aber mehr in die Länge und belastet auf die Dauer das Tier stärker.

In der älteren Literatur findet man Hinweise, wonach Erkrankungen an Schweinepocken auch durch das Kuhpocken- und Variolavirus hervorgerufen wurden.

Nach unseren Erfahrungen dürfte sowohl das Kuhpocken- als auch das Variolavirus unter natürlichen Verhältnissen für eine Pockenerkrankung der Schweine jedoch nur wenig Bedeutung haben.

Schließlich wurde früher mehrfach noch eine Empfänglichkeit der Schweine für die Erreger der Schaf- und Ziegenpocken erwähnt. Nach Marek, Manninger und Mócsy lassen sich dafür aber keine stichhaltigen Beweise erbringen. Weitere Untersuchungen sind notwendig.

Faßt man alle Gesichtspunkte kritisch zusammen, so wird die Pockenerkrankung der Schweine bevorzugt durch das Vakzine- und originäre Schweinepockenvirus erzeugt.

Beide Viren besitzen viele gemeinsame Eigenschaften. Die wesentlichsten sind: Größe, Gestalt und Aufbau der Elementarkörperchen, Ablauf der Virussyntese aus inselartigen, feingranulierten Bezirken im Zytoplasma, den sogenannten Viroplasmazonen, über „leere Kugeln“ bis zum reifen, kompakten Viruselementarkörperchen, Bildung von echten, azidophilen, zytoplasmatischen Einschlusskörperchen, charakteristische proliferative und degenerative Prozesse am Orte der Virusvermehrung, die zur typischen Pockenpustel mit zentraler Nabelung führen, biphasisches Krankheitsbild mit Pustelausschlag am ganzen Körper, prognostisch günstiger Verlauf.

Bei allem Gemeinsamen unterscheiden sich die beiden Erreger aber durch viele Eigenschaften stets reproduzierbar voneinander. Zunächst weichen die beiden Pockenerkrankungen des Schweines in der Entstehung und im Verlauf der einzelnen Krankheitsphasen erheblich voneinander ab (Tabelle 23). Diese Unterschiede manifestieren sich klinisch, histologisch, serologisch und immunologisch. Darüber hinaus ergeben sich feste und verwertbare Differenzen in den biologischen Eigenschaften der Erreger selbst. Während sich das Vakzinevirus durch ein breites Wirtsspektrum auszeichnet und in den kleinen Versuchstieren, wie Kaninchen, Meerschweinchen, infantile Maus und Kucken, stets sehr gut zur Vermehrung gebracht werden kann, beschränkt sich das originäre Schweinepockenvirus ausschließlich auf das Schwein. Das Vakzinevirus läßt sich im bebruteten Hühnerei auf der Chorioallantoismembran regelmäßig in fortlaufenden Passagen züchten, das Schweinepockenvirus nicht. Die Zuchtungsversuche in verschiedenen Gewebekulturarten verlaufen ähnlich. Das Vakzinevirus vermehrt sich in Nierenkulturen vom Schwein, Rind, Hammel, Reh und von der Maus. Das originäre Schweinepockenvirus geht nur in Schweinenierenkulturen an, verliert aber mit zunehmenden Passagen laufend an Virulenz für die Kultur (Mayr).

Histopathologisch ist interessant, daß bei der Infektion mit originärem Schweinepockenvirus in den Kernen der infizierten Zellen regelmäßig mehr oder weniger große Vakuolen auftreten, die man bei der Vakzineinfektion niemals beobachtet. Bei letzterer sind die Kerne stets unverändert. Die Vakuolenbildung in den Kernen bei der originären Schweinepockenerkrankung kann als wichtiges Differentialdiagnostikum zwischen den beiden Viren benutzt werden (Reczko).

Zwischen dem Vakzinevirus und dem originären Schweinepockenvirus besteht im Kreuzversuch keine schützende Wirkung. Das gleiche gilt für die im Verlaufe einer Vakzine- bzw. Schweinepockenerkrankung auftretenden virusneutralisierenden Serumantikörper. Vakzineimmunseren neutralisieren nicht das originäre Schweinepockenvirus und umgekehrt Schweinepockenimmunseren nicht das Vakzinevirus.

Mit Hilfe der Präzipitationsreaktion läßt sich eine antigene Komponente nachweisen, die in beiden Viren vorkommt und serologische Kreuzreaktionen unter bestimmten, quantitativen Verhältnissen

(nach Mayer)

Virus	Ankult. Blut (Tage)	An- zahl der in den Kult. Tage	Titer in den Kult. Tage	Prokrisisbildung			Titer der Prokrisis (Tage)	Schmelzproben		Allgemeiner Verlauf	Pro- gnose	Führung in Pausen
				Stad. ver- schim.	Stad. punkt	Stad. reaktion		Veränder- barkeit	nicht ver- ändert			
Ornitho- Schurme- virus Titer 10-100	4-7	sehr gut	0,8	2-4 Tage	und nicht beschädigt	0,8 Tage	2-3 Woch.	13 bis 14 Tag regelm. ab ganz Körper	10 bis 14 Tag n. regelm. ab ganz Körper	Versag. Krank- heitsverlauf, Tiere werden erst mit der Zeit mehr und mehr krank, Genesung langsam.	günst	günst, Verlauf wie 1. Paus.
	2	sehr gut	5,0	1 Tag	1-2 Tage	2 Tage	0,0 Tage	fehlen	fehlen	Stärkung im All- gemein. erweichungen während des Festhaltens, rasche Rück- bildung und Genesung	günst	günst, Verlauf wie 1. Paus.
Kuhpocken- virus Titer 10-100	4-5	sehr gut	2,9	1 Tag	fehl	2-3 Tage	0,2 Tage	fehlen	fehlen	Keine All- gemein. erweichungen	günst	günst nicht
	2-3	sehr gut	2,9	1 Tag	fehl	2-3 Tage	0,2 Tage	fehlen	fehlen	Keine All- gemein. erweichungen	günst	günst nicht

Unterschiede bei der Intenuen Infektion der Schweine mit originärem Schweinepocken-, mit Variola- und Kuhpockenvirus
(nach Mayr)

Virus	Inkuba- tions- zeit (Tage)	An- griffe der in- fektion	Titer im Schwein (— log 10)	Pockenverbreitung				Titer der Pusteln (— log 10)	Schneidpocken		Allgemeiner Verlauf	Pro- gnose	Fortführung in Passagen
				stad. papu- los	stad. vesiculos	stad. postul	stad. erectio		Verlaufs- schwierig	nicht ver- laufs- schwierig			
Originäre Schweinepocken- virus Titer 10—0,1	4-7	sehr gut	0,9	2-4 Tage	wird nicht beobachtet	6-8 Tage	2-3 Woch	7,0— 7,2	13 bis 16 Tag, regelm., üb. ganz Körper	16 bis 18 Tag, n. regelm., üb. ganz Körper	Verzug Krank- heitsverlauf, Tiere werden erst mit der Zeit mehr und mehr krank, Genesung langsam.	günst	gelingt, Verlauf wie 1. Pass.
Vacciniavirus Titer 10—0,3	2	sehr gut	5,9	1 Tag	1-2 Tage	2 Tage	5-7 Tage	6,0— 6,5	fehlen	fehlen	Sturmische All- gemein- erkrankungen während des Postulastadiums, rasche Rück- bildung und Genesung	günst	gelingt, Verlauf wie 1. Pass.
Kuhpockenvirus Titer 10—0,1	4-5	schl	2,8	1 Tag	1 Tag	fehl	2-3 Tage	0,2	fehlen	fehlen	Keine All- gemein- erkrankungen	günst	gelingt nicht

Tabelle 24:

Unterschiedliche Bildung von Antikörpern und Immunität bei Schweinen nach Infektion mit Vaccinia- und originärem Schweinepockenvirus (nach Mayr)

In- fizie- rungs- modus	Virus	Art der Reak- tion	Antikörper- und Immunitätsbildung in Tagen										
			6.	7.	8.	14.	17.	18.	20.	22.	34.	72.	105
kutan	Vac- cinia- virus	HAH 1	0	0	64	128	256	256	512	512	0	16	16
		PR	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		Imm R.			a-b	a	a	a	a	a	b	b	b
	Schweine- pocken- virus	HAH	Das Virus besitzt keine hämagglutinierenden Eigenschaften										
		PR	0	0	0	0	±	++	++	++	++	+	0 +
		Imm R						c	b	a	a	b	b-c
intra- venös	Vac- cinia- virus	HAH 1	0	8	32	256	512	512	512	256	64	32	16
		PR	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		Imm R		c	a-b	a	a	a	a	a-b	b	b	b
	Schweine- pocken- virus	HAH	Das Virus besitzt keine hämagglutinierenden Eigenschaften										
		PR	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+
		Imm R						c	a	a	a	b	b-c

Zeichenerklärung: HAH = Hämagglutinationshemmungsreaktion
 PR = Präzipitationsreaktion
 Imm R = Immunitätsreaktion
 a = Impfung ging nicht an
 b = Knotchenreaktion
 ± = Pustelreaktion mit beschleunigtem Verlauf
 d = Pustelreaktion vom Verlauf der Erstimpfung



Abb 47 Originäre Schweinepocken (generalisierter Ausschlag)



Abb 48 Vakzineinfektion beim Schwein
generalisierter Ausschlag nach intravenöser
Impfung mit großen Virusmengen)



Abb 49 Ziegenpocken (Euter)

Die im Vakzine- und Schweinepockenvirus eingebaute, einheitliche, antigene Komponente ist auch in der komplexen, antigenen Struktur des Variola- und Kuhpockenvirus verankert. Die für die Spezifität determinante Gruppe scheint aber nur sehr schwach antigen wirksam zu sein. Im Präzipitationstest mit Hilfe des Agardiffusionsverfahrens reagieren einfache Immun- und Rekonvaleszentenseren gewöhnlich negativ. Positive Kreuzreaktionen treten regelmäßig erst bei Verwendung von starken Hyperimmunseren auf. Dabei ist interessant, daß die Schweinepockenhyperimmunseren stärker mit den heterologen Pockenantigenen reagieren als umgekehrt die Vakzinehyperimmunseren mit dem Schweinepockenantigen (Mayr).

Für die serologische Differentialdiagnose ist die *Hämagglutinationshemmungsreaktion* wichtig. Während das Vakzinevirus hämagglutinierende Eigenschaften besitzt, *entwickelt das Schweinepockenvirus diese nicht*. Der positive oder negative Ausfall dieser Reaktion ist also ein einfacher Test, um zu entscheiden, welche Infektion vorliegt (Tabelle 24).

Die Schafpocken (Sheep-pox)

Die Schafpocken treten überwiegend epidemisch mit schweren Allgemeinerscheinungen auf. Sie ähneln klinisch in vielem den Menschenpocken. Meist erkranken die Tiere an generalisierten Pocken mit heftigem Fieber, wobei sich das typische vesiculo-papulöse Exanthem über den ganzen Körper ausbreitet. Besonders gefährdet sind die Lämmer. Wie bei der Variola variiert das Krankheitsbild sehr stark. Es werden leichte, schwere und atypische Verlaufsformen beobachtet. Dabei scheint eine Beziehung zur Jahreszeit zu bestehen. Im Sommer, beginnend im Mai, ist die Erkrankung nur sehr milde, während im Winter, ab Dezember, die Pocken sehr schwer verlaufen.

Der Erreger der Schafpocken ist ein *originäres Pockenvirus*, das sich fast ausschließlich auf das Schaf beschränkt. Mit den Vakzine-, Variola-, Kuhpocken- und Mäusepockenviren, die immunologisch eine verhältnismäßig einheitliche Untergruppe der Pockenviren bilden, besteht *keine Kreuzimmunität und keine Kreuzneutralisation*. Auch zu den Geflügelpockenviren besteht immunisatorisch keine Beziehung. Dagegen wird eine Beziehung zwischen dem Schafpocken- und Ziegenpockenvirus diskutiert. Grimpert, Kolaylı und Mitarbeiter und Slogavold konnten Schafe mit Ziegenpockenvirus infizieren. Es gelang ihnen auch Schafe gegen Schafpocken mit einer Vakzine aus Ziegenpockenvirus zu immunisieren. Nach Bennet und Mitarbeitern und nach Lall, Singh und Singh geht das Schafpockenvirus nicht an Ziegen an, und Ziegenpocken immunisieren auch nicht gegen Schafpocken. In jüngster Zeit haben Rafys und Ramyar (1959) erneut über dieses Problem gearbeitet. Nach ihnen lassen sich Ziegen mit Schafpockenvirus nicht gegen Ziegenpocken immunisieren. Umgekehrt schützt jedoch eine Impfung mit Ziegenpockenvirus Schafe gegen eine nachfolgende Infektion mit Schaf- und Ziegenpockenvirus.

Die Beziehung des Schafpockenvirus zu den anderen Vertretern der Pockengruppe ist noch nicht untersucht

Die Schafpocken sind vor allem im Südosten von Europa und in Ägypten verbreitet

Außer auf Ziegen läßt sich das Schafpockenvirus auf keine andere Tierart übertragen. Vereinzelt glaubte man eine Übertragung auf Pferde und Esel beobachtet zu haben. Neuerliche Versuche an jungen und erwachsenen Pferden und Eseln verliefen aber durchaus negativ

Alle Schafrassen sind für das Virus empfänglich, jedoch bestehen für die einzelnen Schafrassen verschieden virulente Stämme. Das persische Schafpockenvirus ist z. B. für die Schafe in Ägypten nur schwach virulent, so daß man in Ägypten den persischen Schafpockenstamm zur Vakzination der Schafe verwenden kann

Die natürliche Infektion erfolgt bei den Schafpocken direkt von Tier zu Tier durch Inhalation. Möglichkeiten der indirekten Übertragung geben verseuchte Stallungen und Weiden

Die Inkubationszeit beträgt 6–8 Tage. Die Krankheit beginnt mit Temperaturanstieg, Nasen- und Augenausfluß. Die Augenlider sind geschwollen und die Bindehäute gerötet. 1–2 Tage später brechen die Pocken am ganzen Körper aus. Die Temperatur sinkt dann etwas ab, um mit dem Übergang der Pocken in das Pustelstadium wieder anzusteigen. Hierdurch entsteht eine variolatypische Fieberkurve. Die einzelnen Stadien der Pockenherdentwicklung gleichen denen bei den anderen Pocken. Durch Sekundärinfektionen wird die Erkrankung kompliziert. Die Pocken der Schleimhaut verlaufen atypisch, da wegen der Zartheit des Epithels einzelne Stadien nicht voll ausgebildet werden. Kleine Erosionen und Ulcera sind charakteristisch. Mastitiden werden häufig beobachtet. Im allgemeinen erkranken die Lämmer schwerer als die erwachsenen Tiere. Die Krankheit dauert etwa 3–4 Wochen, die Sterblichkeit schwankt zwischen 2 und 50%. Bei Lämmern kann sie bis zu 80% betragen. Bei der generalisierten Pockenform vermehrt sich der Erreger außer in der Haut und in den Schleimhäuten besonders stark in den inneren Organen. Bei der Zerlegung findet man eine Entzündung der Schleimhäute des Respirations- und Digestionstraktes. In den Lungen kommt es zu Pockenknötchen. Histopathologisch gleicht der Krankheitsprozeß dem der anderen Pocken.

Man unterscheidet im einzelnen folgende Verlaufsformen. Als normale Form gilt die *Variola confluens*. Als leichte Formen kennt man die *Variola ovina sine exanthemate* und die *Variola compressae* (Steinblättern, Warzenpocken). Als schwere Verlaufsformen gelten die *Variola ovina haemorrhagica-pustulosa* und die *Variola ovina gangraenosa* (Brand- oder Aaspocke).

Die Diagnose wird nach den klinischen Erscheinungen und der Epizootologie, licht- und elektronenmikroskopisch (Elementarkörperchen), histopathologisch (Einschlußkörperchen) und durch den Übertragungsversuch gestellt.

den Geflügelpocken bestehen ebenfalls keine immunologischen Beziehungen. Die Stellung des originären Ziegenpockenvirus zu dem originären Schweinepockenvirus ist noch nicht geklärt. Eine Übertragung des originären Schweinepockenvirus auf Ziegen ist nicht gelungen (Mayr), umgekehrt kann man das Ziegenpockenvirus nicht auf Schweine übertragen. Experimentell läßt sich das Ziegenpockenvirus auf Schafe durch Inokulation verimpfen, haftet aber sonst nicht. Der Übertragungsversuch gelingt auch nicht regelmäßig. Die Infektion beim Schaf verläuft viel milder als bei der Ziege und bleibt stets auf den Inokulationsort beschränkt. Mit Ziegenpockenvirus geimpfte Schafe sind nach *Rafji* und *Ramyar*, *Grimpret*, *Kolayli* und Mitarbeitern und nach *Slagsvold* gegen eine Reinfektion mit Schafpockenvirus immun, während sich umgekehrt Ziegen, wie schon gesagt, nicht mit Schafpockenvirus gegen Ziegenpocken immunisieren lassen. Nach *Bennet* und Mitarbeitern, *Lall, Singh* und *Singh* geht das Schafpockenvirus nicht bei der Ziege an. Weiter ist die Beziehung des Ziegenpockenvirus zum Virus der ansteckenden, pustulösen, nekrotisierenden Hautentzündung der Schafe und Ziegen (*Pustular dermatitis*, *Ektymavirus*), das ebenfalls zur Pockengruppe gehört, studiert worden. Nach *Bakos* und *Brag* steht das Ziegenpockenvirus in keiner immunologischen Beziehung zu dem Virus der *Pustular dermatitis* der Schafe und Ziegen. Weder im Immunisierungs- noch im Neutralisationsversuch reagierten die beiden Viren kreuzweise miteinander. Demgegenüber schreiben *Bennet* und Mitarbeiter, daß das Virus der Ziegenpocken gegen *Ektyma* immunisiert, umgekehrt sei das jedoch nicht möglich. Die Autoren meinen, daß „the two viruses are therefore closely related, goatpox possessing at least one antigenic factor that contagious pustular dermatitis lacks“.

Faßt man alle bisherigen Befunde zu diesem Thema kritisch zusammen, so scheint das originäre Ziegenpockenvirus ein biologisch und immunologisch selbstständiges Pockenvirus zu sein. Unter natürlichen Verhältnissen beschränkt es sich fast ausschließlich auf die Ziege. Schafe, die mit pockenkranken Ziegen ständig in Kontakt kamen, Pferde, Kühe, Hunde und sonstige Haustiere blieben von den Ziegenpocken verschont. Dagegen wurden in ziegenpockenverseuchten Beständen bei Personen, die mit kranken Ziegen beschäftigt waren, an Händen und Armen pockenähnliche Ausschläge beobachtet, die nicht ansteckend waren. Die Personen waren als Kinder gegen Pocken geimpft worden.

Die durch das *Vakzinevirus* hervorgerufene Pockenkrankheit der Ziegen verläuft ähnlich wie die Vakzineerkrankung beim Rind. Sie ist meist örtlich lokalisiert und stets harmlos. Im folgenden wird deshalb nur auf die originären Ziegenpocken weiter eingegangen.

Die originären Ziegenpocken sind eine fieberhafte Allgemeininfektion. Gewöhnlich verläuft die Erkrankung milde. Es kommen jedoch auch schwere Verlaufsformen vor, die eine hohe Letalität zeigen. In Zentralasien traten 1937 die Ziegenpocken in einer generalisierten, sehr schweren Form auf.

Etwa 80 % der Farmen waren infiziert. Die Sterblichkeit betrug 18,9 %. Demgegenüber beschrieben *Bakos* und *Brag* einen sehr milde verlaufenden Seuchenzug in Schweden.

Die Angaben über die *Inkubationszeit* sind unterschiedlich. Unter natürlichen Verhältnissen kann sie bis zu 17 Tagen betragen. In der Regel dürfte sie jedoch kürzer sein und zwischen 3 und 8 Tagen liegen. Die Krankheit beginnt mit Fieber zwischen 40 und 41° C. Einige Tage später erscheinen grau-rote, etwa 3–4 mm große Papeln an den Lippen und am Euter samt den Zitzen, die sich in Bläschen und dann in Pockenpusteln umwandeln. Die Bläschen enthalten eine klare Lymphe, in der sich massenhaft Elementarkörperchen (*Herzberg-Färbung*) nachweisen lassen. Die Pusteln zeigen eine zentrale Nekrose. Nach ihrem Platzen entstehen nässende Erosionen bzw. Geschwüre, die zuweilen von braunen Borken bedeckt sind. Bei normalem Verlauf trocknen die Pusteln rasch ein und fallen etwa 5–8 Wochen später ab. Es bleiben dann helle, pigmentfreie Narben zurück. Ausnahmsweise treten die Pusteln auch an der Vulva, am Rande des Augenlides, an Stellen des Schwanzes auf. An den Lippen bevorzugen die Pocken meistens die Übergangsstelle zwischen Haut und Schleimhaut. In schweren Fällen werden der Mund und die Zunge befallen. Hier kommt es dann oft zu Ulcera mit papillomähnlichen Wucherungen von Granulationsgewebe. Neben Affektionen des Respirationstraktes ist auch Verwerfen beobachtet worden. Als weitere Komplikationen können Sekundärinfektionen zu den Pockenpusteln hinzutreten, häufig entwickeln sich dann schwere Euterentzündungen, vor allem wenn Sekundärinfektionen an den Zitzenspitzen auftreten.

Der Allgemeinzustand ist bei normalem Verlauf meistens gut. Manchmal sind die Tiere matt und mager ab. Die Milchproduktion ist verringert. Die Krankheit befällt Ziegen in jedem Alter, Zicklein sowie Tiere im Laktationsstadium erkranken leichter.

Pathogenetisch handelt es sich bei den Ziegenpocken um eine zyklische Infektionskrankheit mit Generalisation des Virus über den ganzen Körper.

Histopathologisch ist auffällig, daß im Gegensatz zu allen anderen Pockenkrankheiten bei den originären Ziegenpocken anscheinend nur sehr wenig Einschlusskörperchen ausgebildet werden. *Bakos* und *Brag* haben bei experimentell infizierten Ziegen am 4–7 Tag p. inf. die Epithelzellen der Haut, Mundschleimhaut und Zunge mit Hämatoxylin-Eosin nach *Giemsa* bzw. *Mann* untersucht. Einschlusskörperchen wurden nicht gefunden. In den Epithelzellen von der Hornhaut infizierter Kaninchen ließen sich ebenfalls keine Einschlusskörperchen nachweisen. In eigenen Versuchen bei experimentell infizierten Ziegen haben wir zahlreiche Hautschnitte durchgemustert. In einzelnen Fällen fanden wir typische, intraplasmatische Einschlusskörperchen.

Epidemiologisch ist die hohe Kontagiosität der Ziegenpocken unter Ziegen bemerkenswert. Die Einschleppung des Virus in u. a. Bestände erfolgt oft durch Zukauf infizierter Tiere. In durchgeführten Versuchen kann bei Geburt neuer Zicklein die Seuche ausbrechen.

weg geht direkt von Tier zu Tier oder indirekt über verseuchte Stallungen und Weiden. Das Virus scheint in verseuchten Bezirken sehr lange, oft mehrere Monate, infektiös zu bleiben. Die Zahl der erkrankten Tiere im Verlaufe einer Seuche schwankt zwischen 5% und 100%. Die Ausscheidung des Virus erfolgt über die befallenen Haut- und Schleimhautbezirke und wahrscheinlich auch über den Respirationstrakt. Über die Ausscheidung des Virus durch Milch und Kot ist nichts bekannt.

Das Überstehen der Ziegenpockenerkrankung hinterläßt eine sehr fragliche Immunität, die nur gegen das homologe Virus schützt. Die Immunität ist nicht immer vollständig, zudem gibt es Ziegen, die keine Immunität ausbilden. Zweiterkrankungen werden deshalb immer wieder beobachtet. Neben der mangelnden Immunisierung zeigt das originäre Ziegenpockenvirus auch schlechte antigene Eigenschaften. Virusspezifische Serumantikörper lassen sich während der Erkrankung und in der Rekonvaleszenz nicht nachweisen. Nur im Serum von hyperimmunisierten Kaninchen und Ziegen treten nachweisbare Mengen von neutralisierenden, komplementbindenden und präzipitierenden Antikörpern auf.

Die Diagnose der originären Ziegenpocken erfolgt klinisch mikroskopisch (Elementarkörperchen) und durch den Übertragungsversuch. Eine serologische Diagnose durch Antikörpernachweis ist nicht möglich (vergl. oben). Das Vakzinevirus läßt sich sehr leicht vom originären Ziegenpockenvirus unterscheiden. Es geht auf vielen Tieren an und ist leicht im bebrüteten Hühnerei, in der Gewebekultur, in der infantilen Maus usw. zu züchten. Das originäre Ziegenpockenvirus beschränkt sich dagegen auf die Ziege. Es läßt sich experimentell nur auf das Schaf, Renttier und gelegentlich das Kaninchen übertragen. Die Methode der Wahl bei der Differenzierung der beiden Viren ist die Beimpfung der Chorioallantoismembran des bebrüteten Hühnereis.

Wegen der schlechten immunisatorischen Verhältnisse bei der natürlichen Ziegenpockenerkrankung ist auch eine Schutzimpfung sehr problematisch. *Uanowski* empfiehlt eine Simultanimpfung. Verimpft wird lebendes Ziegenpockenvirus, das an Aluminiumhydroxyd adsorbiert ist, gleichzeitig mit Hochimmunserum. Da das Ziegenpockenvirus immunologisch selbständig ist und mit keinem anderen Pockenvirus eine Kreuzimmunität aufweist, ist auch eine Schutzimpfung mit einem anderen Pockenvirus nicht möglich.

Die Pocken der Affen

(Abb. 52)

Das Variolavirus ist auf Affen übertragbar, und schon von Beginn der virologischen Ära an hat man dieses Tier zu Übertragungsversuchen herangezogen (Literatur bei *Haagen*). Es war naheliegend, bei der leichten Empfänglichkeit des Affen auch an die Möglichkeit einer natürlichen Infektion zu denken.

Berichte über Affenepidemien erschienen zwar vereinzelt in der Literatur, doch gingen diese nicht über Vermutungen und allgemeine Hinweise hinaus. So berichtete 1922 *Bleyer* über eine Variolaepidemie unter den Affen im Urwald Brasiliens. Eine milde Variolaepidemie bei Menschen verursachte eine schwere Seuche bei Affen. Die Übertragung vermittelten Insekten. Auch aus zoologischen Gärten wurden Affenerkrankungen bekannt, die während einer Menschenepidemie auftraten. So bringt *Bras* die Organbefunde eines Orang-Utan, der 1949 im Zoologischen Garten von Djakarta an den typischen Erscheinungen einer Variola verendete.

Die wenigen bisherigen Mitteilungen enthalten nur dürftige Angaben über die Symptomatik der Affenvariola. Im allgemeinen scheint der Affe weniger empfänglich zu sein, und die Erkrankung verläuft bei ihm leichter als beim Menschen. In der Zwischenzeit wurde der Affe viele Male für die Züchtung des Variolavirus benutzt. Man begnügte sich meist mit der Mitteilung der Ergebnisse, ohne auf den Krankheitsablauf einzugehen.

In jüngster Zeit berichteten *v. Magnus* und Mitarbeiter über einen spontanen Ausbruch von Pocken bei einzelnen Tieren einer Gruppe von *Cynomolgus*-Affen, die für experimentelle Zwecke 2 Monate vorher nach Schweden importiert worden waren. Das klinische Bild der Erkrankungen glich dem sehr leichten Verlauf der Affenvariola. Der isolierte Erreger zeigte für das Variolavirus typische Eigenschaften, vermehrte sich aber am Kaninchen (!) kutan und intrakutan sehr gut mit hämorrhagischem Charakter und konnte in Serienpassagen fortgeführt werden. Die Infloreszenzen entwickelten sich später als bei Vakzine, und das Virus generalisierte zum Teil. Die Rückisolierung ergab das Ausgangsvirus. Desgleichen war der Erreger intrazerebral für Mäuse pathogen. Die Zugehörigkeit des Virus zur Pockengruppe scheint nach den sorgfältigen, eingehenden Prüfungen gesichert, doch wird diskutiert, ob es sich um einen kaninchenpathogenen Variola-stamm oder um ein spezielles Affenpockenvirus handelt. Andere Viren der Pockengruppe konnten die Autoren ausschließen. Die Epidemiologie wurde nicht geklärt, es ist aber interessant, daß man aus Zellkulturen von Nieren nichterkrankter Affen der gleichen Gruppe denselben Erreger isolierte.

Bei der künstlichen Übertragung der Infektion auf den Affen durch Skarifikation können wir kein anderes klinisches Bild erwarten, als es der Variolation des Menschen entspricht. Der Weg über das Hautorgan oder über das Blut ist ein anderer pathogenetischer Mechanismus, als bei der natürlichen Tröpfcheninfektion über die Respirationsorgane. Trotzdem erscheinen die folgenden Beobachtungen mitteilenswert, da sie doch einige Wechselbeziehungen zwischen Erreger und Wirtsorganismus erkennen lassen.

In eigenen Versuchen haben wir das Variolavirus kutan, subkutan intravenös und intranasal auf insgesamt 4 Rhesus- und 5 *Cynomolgus*-Affen übertragen. Soweit diese Versuche ein Urteil erlauben, können wir ganz allgemein feststellen, daß der Affe zwar regelmäßig empfänglich ist, die In-



Abb 50 Hühnerpocken (Hautform)



Abb 51 Hühnerpocken
(Mischform Haut-Schleimhaut)



Abb 52 Affenpocken
(generalisierter Ausschlag)

fektion im Vergleich zur Variola des Menschen aber anscheinend leichter verläuft. Bei einer intranasalen Instillation des Virus versuchten wir den natürlichen Infektionsweg zu imitieren. Das Tier entwickelte keine Krankheitszeichen, zeigte aber bei einer späteren Nachimpfung mit Vakzine eine Immunitätsreaktion. Ein anderes Tier erkrankte nach intravenöser Infektion nur an einer leichten Pneumonie. In der Lunge konnten wir Variolavirus nachweisen.

Bei kutaner Applikation des Variolavirus traten bei den Tieren nach einer Inkubationszeit von 2–4 Tagen typische Effloreszenzen an den Impfstellen mit einer durchschnittlichen Pustelreife am 5–6. Tag p. i. auf. Leichtes bis mäßiges Fieber, beginnend am 2. Tag, hielt nicht länger als eine Woche an. Der Allgemeinzustand war nicht wesentlich gestört, die Fresslust ebenfalls nicht beeinträchtigt. Wurde aber mittels Skarifikation eine größere Infektionsdosis verabreicht, so kam es zu schweren Krankheitsverläufen. Drei von vier kutan infizierten Tieren zeigten am 7. Tag eine Generalisierung. Die Entwicklung des Exanthems folgte, soweit bei der behaarten Affenhaut feststellbar, den für Variola gültigen Regeln. Die Lokalisation der Pusteln betraf vorwiegend Gesicht, Kopf, Extremitäten und Damm. Die Effloreszenzen standen isoliert, waren aber am Kopf und an den Extremitäten sehr zahlreich. Soweit man es an den weniger behaarten Stellen erkennen konnte, kam es nicht zu den typischen Pusteln der Menschenvariola. Die geröteten und sehr harten, deutlich über das Hautniveau ragenden Papeln entwickelten nur ein kleines Bläschen, das aber bald wieder eintrocknete. Die Ursache dieser Erscheinung mag die gegenüber der Menschenhaut doch sehr unterschiedliche Struktur der Affenhaut sein.

Nach subkutaner Infektion zweier Affen bildeten sich an der Injektionsstelle harte Infiltrate, die nekrotisierten. Am 6. bis 8. Tag p. i. folgte bei dem einen Tier eine starke, typisch semikonfluierende Form der Generalisation, bei dem zweiten Tier eine diskrete Affenvariola. Beide Tiere waren trotzdem munter. Einem sehr kräftigen Cynomolgusaffen verabreichten wir i. v. die sehr massive Dosis von 20 Mill. Viruseinheiten (E₅₀). Es entstand ein schweres hämorrhagisches Bild mit einer Ophthalmie. Nach Sklera- und Hautblutungen entwickelte sich bis zum 6. Tag eine zeitlich und lokal ungleichmäßige heftige Generalisation. Das Tier verendete sehr rasch.

Die Geflügelpocken (Avian-pox)

(Abb. 50 u. 51)

Die Geflügelpocken stehen abseits von den Säugetierpocken. Eine gegenseitige Immunisierung und Kreuzneutralisation mit den Säugetierpockenviren besteht nicht. Dagegen dürfte auch in der komplexen Struktur des Geflügelpockenvirus eine kleine antigene Komponente eingebaut sein, die unter bestimmten, quantitativen Bedingungen in der Präzipitationsreaktion eine Kreuzreaktion ermöglicht (Mayr).

Unter Geflügelpocken versteht man eine besondere Form der Pockenkrankheit, in deren Verlauf entweder auf der Haut oder auf den Schleimhäuten oder an beiden Stellen ein eigenartiger Ausschlag auftritt. Früher bezeichnete man nur die Erkrankung der Haut als Pocken, während die Erkrankung der Schleimhäute Geflügeldiphtherie genannt wurde. Mit Hinsicht auf die Identität ihrer Ätiologie benennt man heute die Krankheit selbst als Geflügelpocken und ihre Formen als *Hautform*, *Schleimhautform* und *Mischform*. Die Seuche bricht meist in den Herbst- und Wintermonaten aus.

Sie befällt in erster Linie Hühner, Puten, Tauben und Fasanen, Wildvögel, wie Sperlinge, Finken und Kanarienvögel, und ist auf dem amerikanischen, afrikanischen, asiatischen und europäischen Kontinent verbreitet, in Europa besonders in Frankreich, Holland, Belgien, Italien und Deutschland. Man teilt ein in

- das Hühnerpockenvirus (H-Virus),*
- das Taubenpockenvirus (T-Virus),*
- das Kanarienvpockenvirus (S-Virus),*
- das Putenpockenvirus (P-Virus)*

Alle vier Arten lassen sich voneinander unterscheiden

Das *H-Virus* ist in der Regel pathogen für Hühner und Puten. Es kommen vereinzelt aber auch Stämme vor, die am Huhn und an der Taube anheben. Das bipathogene *H-Virus* verwandelt sich nach mehreren Taubenpassagen in ein *T-Virus*. Mit diesem *T-Virus* kann gegen Hühnerpocken gut immunisiert werden. Es ist für das Huhn wenig virulent (eine Generalisation tritt nicht auf), immunisiert aber gut.

Das *Taubenpockenvirus* ist pathogen für Hühner, Puten und Tauben. Es immunisiert gegen Tauben-, Puten- und Hühnerpocken, fraglich gegen Kanarienvpocken. Bestimmte *T*-Stämme führen nach kutaner Impfung beim Huhn nur noch zu lokalen „Impfpocken“. Diese Stämme verwendet man für die Hühnerpockenvakzination. Durch Passagen im Hühnerembryo steigt die immunisierende Kraft des *T-Virus* gegen Hühnerpockenvirus an.

Das *Kanarienvpockenvirus*, auch für die Sperlingspocken verantwortlich, ist pathogen für das Huhn, die Taube, die Kanarienvögel und für die Puten. Es immunisiert aber nur gegen sich selbst.

Neben den eben genannten drei Virusformen faßt man in jüngster Zeit auch das *Putenpockenvirus* (*P-Virus*) als eigene Virusform auf. Immunologisch scheint das *P-Virus* nahe mit dem *Taubenpockenvirus* verwandt zu sein.

Bei den *Hühner*-, *Puten*- und *Taubenpocken* kommen alle drei Krankheitsformen vor (*Haut*-, *Schleimhaut*- und *Mischform*). Die Inkubationszeit beträgt gewöhnlich 9–20 Tage. Während der Inkubation läuft die zur Erkrankung führende pathogenetische Ereigniskette im Sinne einer zyklischen Infektionskrankheit ab (vgl. Abschnitt „Pathogenese“). Von der Eintritts-

pforte gelangt das Virus in die primär affinen Organe (Leber und Knochenmark). Dort vermehrt es sich stark und generalisiert dann über den ganzen Körper, als dessen Folge am Ende der Inkubation die Pocken „ausbrechen“. Es erscheinen zuerst kleine, rötliche, leicht erhabene Fleckchen bis Knötchen um den Schnabel, am Kamm und Nasenausgang. Die Tiere siehern bereits zu dieser Zeit Wenig später findet man die Entstehungsherde der Pocken auch am Unterkiefer, Lidrand und an den Extremitäten Augenausfluß und Durchfall begleiten zuweilen den Krankheitsbeginn Nach 1 bis 2 Tagen entstehen kleine Papeln, die einen perlmuttähnlichen Glanz aufweisen und sich rasch zu großen, breiten, borkigen Pocken entwickeln Mit Beginn bis Ende des Pockenausbruches ist das Allgemeinbefinden der Tiere gestört Gesträubtes Haarkleid, schwankender Gang, geduckte, hockende Stellung, verminderte Futteraufnahme und Dyspnoe charakterisieren die schwere Allgemeinerkrankung Das Virus siedelt sich außer in der Haut und in den Schleimhäuten fast in allen inneren Organen an und vermehrt sich dort Die histopathologischen Veränderungen gleichen denen der anderen Pocken Der Pockenausschlag wird laufend durch neue Nachschübe ergänzt Besonders große Pocken entwickeln sich am Schnabelwinkel und an der Schnabelwurzel, am Naseneingang, am Unterkiefer, am Ansatz der Kehllappen, am Kamm, an den Lidrändern und an den federfreien Stellen der Extremitäten Die Lider schwellen oedematös an. Kommt es zur gemischten Pocken-Diphtherie-Form oder zu einer Diphtherie, so werden besonders die Schleimhäute der oberen Atmungs- und Verdauungswege betroffen Die Schleimhäute verfärben sich tiefrot und überziehen sich dann mit einem gelblichweißen Belag, der laufend zunimmt, so daß dicke Auflagerungen entstehen Stark betroffen sind die Zunge, die Mundwinkel, die Backen sowie die Rachenwand und die Umgebung des Kehlkopfes Das Pockenstadium ist schleichend und zieht sich oft über Wochen hin. Die an der reinen Diphtherie- oder Mischform erkrankten Tiere sterben meist. Die Tiere mit der reinen Hautform überleben dagegen häufig Bei ihnen trocknen die Pocken ein, verkrusten, fallen ab, und die Tiere gesunden dann langsam

Bei den *Kanarienvpocken* unterscheidet man 1 die Pocken der Haut und 2 die septikämische Form ohne oder mit sehr geringfügiger Pockenbildung Bisweilen ist hierbei eine Pneumonie charakteristisch Im subkutanen Bindegewebe entwickelt sich ein starkes Ödem, in dem der Erreger angereichert ist

Bei der natürlichen Infektion wandert das Virus direkt von Tier zu Tier Es kann auch indirekt durch leblose oder belebte Vektoren verschleppt werden Trinkwasser und Futter die mit Virus verschmutzt sind, vermitteln häufig die Ansteckung Als belebte Vektoren dienen vor allem Iliegen und andere Insekten, die sich in dörflicher Umgebung aufhalten Die Übertragung durch sie ist rein mechanisch, d. h. die Insekten verschleppen das Virus wie die Bienen den Pollenstaub Zu einer Virusvermehrung im Insektenvektor kommt es nicht Ein gefährlicher Weiterverbreiter infizierten Materials

ist noch der Mensch Ausgeschieden wird das Virus über den Pockenausschlag, durch das Augensekret und beim Pusten und Niesen. Die Virusausscheidung über die Kloake hat keine epidemiologische Bedeutung.

Die *Diagnose* erfolgt klinisch, licht- oder elektronenmikroskopisch (Elementarkörperchen), histopathologisch (ballonierende Degeneration, zytoplasmatische, fettthaltige Einschlusskörperchen) und durch die Erregerzüchtung. Die beste Methode ist dabei die Züchtung des Virus auf der Chorioallantoismembran des bebrüteten Hühnerreis. Eine serologische Diagnose ist möglich durch den Nachweis virusneutralisierender, z. T. auch präzipitierender Antikörper. Für die Praxis hat dieses Verfahren keine Bedeutung. Weiter kann Virusantigen in den veränderten Haut- und Schleimhautbezirken serologisch über die Präzipitationsreaktion mit bekanntem Hochimmunserum nachgewiesen werden.

Als *Differentialdiagnose* kommen in Betracht Coryza infectiosa, infektiöse Laryngotracheitis, infektiöse Bronchitis und ähnlich verlaufende Krankheiten, z. B. auch A-Avitaminose.

Das Überstehen der Geflügelpocken hinterläßt eine *Immunität*, die ähnlich der bei den anderen Pocken ist. Als Teilsymptom des Immunisierungsgeschehens erscheinen im Serum virusneutralisierende und präzipitierende Antikörper (humorale Immunität). Der Antikörperpegel ist aber stets sehr niedrig. Die wichtigste Bedeutung dürfte die gewebliche Immunität besitzen, die ein Jahr und länger anhält.

Für die Bekämpfung der Geflügelpocken ist die prophylaktische *Schutzimpfung* mit lebenden Vakzinen besonders geeignet. Gegen die Hühnerpocken impft man mit schwachvirulentem H-Virus oder mit T-Virus, gegen die Taubenpocken mit schwachvirulenten T-Stämmen und gegen die Kanarienvpocken mit schwachvirulenten S-Stämmen. Die Vakzination gegen Tauben- und Kanarienvpocken ist problematisch und gefährlich, da nur mit dem lebenden, homologen Virus geimpft werden kann, es kann durch noch nicht bekannte Umstände wieder stark virulent werden und verheerende Seuchen verursachen. Auch bei der Impfung gegen die Hühnerpocken mit schwachvirulenten H-Stämmen besteht die Gefahr, daß das Impfvirus virulent wird und eine Seuche hervorruft. In jüngster Zeit empfahl man eine Vakzinierung gegen die Taubenpocken mit Putenvirus.

Für die Impfstoffherstellung benutzt man fast ausschließlich das bebrütete Hühnerreis oder die Gewebekultur. Der Impfstoff wird als Glycerinlymphe oder in gefriergetrockneter Form angewendet. Als Impfmethode werden je nach Impfstoff gebraucht:

1. Kutane Impfung (*Stück-Methode*, *Wing-Webb-Methode*),
2. Federfollikelimpfung,
3. Fütterung (Trinkwasser),
4. selten die Inhalationsimpfung

Der Zeitpunkt der Impfung liegt in den Monaten Juni, Juli und August.

Der Impfschutz stellt sich gewöhnlich nach 3 bis 4 Wochen ein und dauert in der Regel 6 Monate bei T-Impfstoffen, ein Jahr und länger bei H-Impfstoffen

Das günstige Impfalter liegt zwischen 6 und 10 Wochen. Kurz vor Beginn der Legetätigkeit soll nicht geimpft werden

Behördliche Bekämpfungsmaßregeln bei den Tierpocken

Die Bekämpfung übertragbarer Viehseuchen innerhalb des gesamten Gebietes der Bundesrepublik regelt das *Viehseuchengesetz* vom 26. Juni 1909 mit Änderungen vom 18. Juli 1928, vom 10. Juli 1929, vom 13. November 1933 und vom 2. April 1940. Durch Verordnungen wird es laufend nach dem neuesten Stande der Seuchenlehre ergänzt. Das Viehseuchengesetz umfaßt die Abwehr der Einschleppung aus dem Auslande und die Bekämpfung im Inlande. Der Bekämpfung nach dem Viehseuchengesetz unterliegen *alle* Krankheiten, die auf Vieh übertragbar sind, gleichviel, ob sie in diesem Gesetz genannt sind oder nicht.

Zur Abwehr übertragbarer Seuchen aus dem Auslande sind Verbote und Beschränkungen der Einfuhr von Tieren, tierischer Erzeugnisse usw. aus dem Auslande, ferner Beschränkungen des Verkehrs mit Tieren, tierischen Erzeugnissen usw. in den Grenzgebieten der Bundesrepublik vorgesehen. Zur Unterdrückung übertragbarer Viehseuchen im Inlande dient eine Reihe von Maßnahmen, deren wichtigste die *Anzeigepflicht* ist. Die Anzeigepflicht ist nur als ein Mittel zur Bekämpfung der Seuchen anzusehen. Die nach dem Viehseuchengesetz vorgesehenen Schutzmaßnahmen sind stets zulässig, sofern Übertragbarkeit der Seuche feststeht, ohne Rücksicht darauf, ob für eine Seuche die Anzeigepflicht besteht oder nicht, und ob die Seuche vom Gesetz unter den zu bekämpfenden genannt ist oder nicht.

Von den Tierpockenerkrankungen sind nur die *Schafpocken* anzeigepflichtig. Sie ähneln klinisch und im Seuchengeschehen in vielem den Menschenpocken. Durch strenge, veterinärbehördliche Maßnahmen sind die Schafpocken zwar seit Jahren in Deutschland getilgt, die Gefahr einer Einschleppung aus dem Auslande existiert jedoch nach wie vor. Von großer volkswirtschaftlicher Bedeutung sind neben den Schafpocken die *Geflügelpocken* mit ihren vier Virusformen, den Hühner-, Tauben-, Kanarienvogel- und Putenpocken. In den letzten Jahren sind die Geflügelpocken zu einer ernststen Gefahr für die Geflügelzucht geworden. Die Seuchendichte hat von Jahr zu Jahr zugenommen und ungewöhnlich schwere Krankheitsformen charakterisierten den Seuchenverlauf. Eine Anzeigepflicht besteht bei den Geflügelpocken noch nicht. Ihre Bekämpfung ähnelt jedoch der bei den Schafpocken. Die anderen Tierpocken haben volkswirtschaftlich keine Bedeutung. Kommt es gelegentlich bei den Kuh-, Schweine- und Ziegenpocken zu größeren Seuchenzügen, dann erfolgt die Bekämpfung in ähnlicher Weise wie bei den

Schaf- und Geflügelpocken In bedrohlichen Fällen ist die Regierung nach § 10 Absatz 2 des Viechseuchengesetzes befugt, die Anzeigepflicht auch für weitere Seuchen einzuführen. Da die Einführung der Anzeigepflicht jedoch nicht Voraussetzung für die Bekämpfung einer Seuche ist, können in Epidemiezeiten *alle Tierpocken* sofort ähnlich den Schafpocken veterinärbehördlich angegangen werden, ohne daß eine eigene Verordnung hierzu notwendig wäre.

Um einen Überblick über die veterinärbehördlichen Maßnahmen beim Auftreten von seuchenhaften Tierpocken zu vermitteln seien die wesentlichsten Bekämpfungsmaßnahmen kurz am Beispiel der *anzeigepflichtigen Schafpocken* dargestellt.

Die Bekämpfungsmaßnahmen laufen stets in folgender Reihenfolge ab

- I Ermittlungen
- II Schutzmaßnahmen
 - a) Verfahren nach Feststellung der Seuche
 - b) Verfahren nach Feststellung des Verdachtes
- III Schutzimpfung
- IV Desinfektion
- V Aufhebung der Schutzmaßnahmen

I. Ermittlungen

Ist eine Anzeige erfolgt oder der Ausbruch einer Seuche oder der Verdacht eines Seuchenausbruches auf andere Weise zur Kenntnis der Polizeibehörde gelangt, so hat diese sofort den beamteten Tierarzt zuzuziehen und inzwischen dafür zu sorgen, daß die kranken und verdächtigen Tiere abgesondert und isoliert werden. Der beamtete Tierarzt hat die Art, den Stand und die Ursachen der Krankheit zu ermitteln. Die Diagnose der Tierpocken unterscheidet sich nicht von der bei den Menschenpocken. Zuständig sind die Veterinäruntersuchungsämter. Der Verdacht einer Seuche wird jedoch schon von dem beamteten Tierarzt auf Grund der klinischen Erscheinungen der Krankheit gestellt.

In eiligen Fällen kann der beamtete Tierarzt schon vor polizeilichem Einschreiten die sofortige, vorläufige Einsperrung und Absonderung der erkrankten und verdächtigen Tiere, notigenfalls auch deren Bewachung sowie sonstige dringliche Maßnahmen zur Verhütung der Weiterverbreitung der Seuche anordnen.

Bei Erstausbruch in einer Ortschaft müssen sämtliche Schafe des Seuchenortes amtstierärztlich untersucht werden. Bei größerer Seuchengefahr soll die Untersuchung auf die in der Umgebung des Seuchenortes vorhandenen Schafe ausgedehnt werden. Die Untersuchungskosten gehen zu Lasten der Staatskasse.

Verfahren nach Feststellung der Seuche

1. Ortsübliche Bekanntmachung, einschl. Presseveröffentlichung
2. Die Polizeibehörde gibt die Meldung an die benachbarten Polizeibehörden, und diese müssen wiederum eine öffentliche Bekanntgabe in ihren Bereichen vornehmen
3. Kennzeichnung des Seuchengehöftes
4. Kennzeichnung des Seuchenortes an den Haupteingängen
5. Stallsperrung für die Schafe, wobei Ausnahmen für Weidezwecke gemacht werden können, wenn der Amtstierarzt die Gefahr der Verbreitung der Seuche nicht für gegeben hält. Die Ausnahme ist besonders dann zulässig, wenn die Pocken abgeheilt sind. Die gemeinsame Benützung von Wegen und Weiden mit unverseuchten Beständen ist nicht gestattet. Die Ortspolizei kann Weidegrenzen festlegen
6. Personensperre für Seuchenställe und Desinfektionsvorschrift für Personen, die mit seuchenkranken Tieren Berührung hatten
7. Betreuung seuchenkranker Tiere nur durch Personen, die nicht mit anderen Schafen in Berührung kommen.
8. Festlegung der Hühnerhunde außerhalb der Dienstzeit.
9. Unschädliche Beseitigung der Kadaver gefallener Schafe und ebenfalls unschädliche Beseitigung der Wolle seuchenkranker Schafe, die vor der Abheilung geschlachtet wurden
10. Häuteausfuhr nur in trockenem Zustand, Ausfuhr von Wolle nur nach Verpackung in festen Säcken. Ausfuhr von Rohfutter, Stroh usw. aus dem Seuchengehöft nur nach amtstierärztlicher Unbedenklichkeitsbestätigung
11. Ausfuhr von Gegenständen, Geräten usw. vom Seuchengehöft nur nach polizeilicher Genehmigung und nach Desinfektion
12. Standort- und Weidenwechsel nur nach Zustimmung des Amtstierarztes, der dazu noch die Sicherheitsmaßregeln anzuordnen hat. Die Ortspolizeibehörde des Bestimmungsortes kann den Zutrieb ablehnen
13. Besondere Vorschriften für die Ausfuhr zur Schlachtung

Bei größerer Seuchengefahr können nach Ermessen der Regierung noch weitere Vorschriften für den Seuchenort, dessen Feldmark, nötigenfalls für ein größeres Gebiet erlassen werden z. B.

- a) polizeiliche Beobachtung aller Schafe, die nur zu sofortiger Schlachtung ausgeführt werden dürfen. Vielleicht auch amtstierärztliche Untersuchung aller Schafe
- b) Einfuhrverbot für Schafe
- c) Verbot des Auftriebes von Schafen aus dem Seuchenort auf Märkte

- d) Triebverbot im Seuchenort und dessen Feldmark, gesicherter Weidebetrieb kann gestattet werden
- e) Verbot des Treibens von Schafen durch den Seuchenort und dessen Feldmark
- f) Verbot der Ausfuhr von Schafdünger über die Grenzen der Feldmark

Verfahren nach Feststellung eines Verdachtes

Wird der Verdacht festgestellt, so dürfen Schafe aus dem Gehöft nicht weggebracht werden, und das Gehöft ist abzusperren. Nach 2 Wochen hat eine amtstierärztliche Untersuchung sämtlicher Schafe des Bestandes stattzufinden. Erweisen sich die Schafe als unverdächtig, so werden die angeordneten Schutzmaßnahmen wieder aufgehoben; anderenfalls ist die Untersuchung nach 2 Wochen zu wiederholen. Wird der Verdacht schon vor Ablauf der zweiwöchigen Frist fallen gelassen, so müssen die angeordneten Maßnahmen sofort aufgehoben werden.

Der Standort der abgesperrten Bestände darf ohne Genehmigung nicht gewechselt werden. Ferner dürfen ohne Genehmigung Schafe weder aus den Beständen verkauft, geschlachtet oder sonst entfernt, noch in die Bestände eingebracht werden.

In Notfällen kann die Schlachtung ohne polizeiliche Genehmigung erfolgen.

III Impfung

Die Impfung aller noch seuchefreien Schafe ist durch die Ortspolizeibehörde anzuordnen. Private und freiwillige Impfungen sind nicht gestattet. Werden die noch seuchefreien Tiere innerhalb von 10 Tagen nach Feststellung des Ausbruches geschlachtet, so kann die Impfung unterbleiben. Die Impfkosten sind vom Viehbesitzer zu tragen, Impfverluste jedoch trägt der Staat. Die Regierung ist ermächtigt, die angeforderte Impfung auch auf weitere Gebiete auszudehnen. Nach 9–10 Tagen hat der Amtstierarzt eine Impfkontrolle auf Staatskosten durchzuführen. Die geimpften Schafe sind hinsichtlich der polizeilichen Schutzmaßnahmen den pockenkranken Tieren gleichzustellen.

IV. Desinfektion

Die Räumlichkeiten und Hürden, in denen sich kranke oder verdächtige Schafe befanden, sind zu desinfizieren. Die Ausrüstungs- Gebrauchs- sowie sonstige Gegenstände, von denen anzunehmen ist, daß sie virusinfiziert sind, müssen ebenfalls desinfiziert oder unschädlich beseitigt werden. Die Desinfektion hat der beamtete Tierarzt abzunehmen. Es haben sich auch alle Personen, die mit kranken oder der Seuche verdächtigen Tieren in Berührung kamen, zu desinfizieren.

Die Desinfektion geschieht nach den Vorschriften der Anlage A zum Viehseuchengesetz.

V. Aufhebung der Schutzmaßnahmen

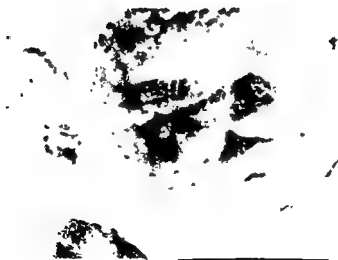
Die Seuche gilt als erloschen, und die Schutzmaßnahmen sind aufzuheben, wenn

- a) der ganze Schafbestand gefallen, getötet oder entfernt ist, oder
- b) binnen 60 Tagen nach Beseitigung der kranken und verdächtigen Schafe oder nach der durch den Amtstierarzt festgestellten Abheilung der Pocken kein Tier neu erkrankt ist, und in beiden Fällen die Desinfektion vorschriftsmäßig durchgeführt und vom Amtstierarzt abgenommen ist

Die 60-Tage-Frist kann auf 8 Tage vermindert werden, wenn der ganze Schafbestand unter amtstierärztlicher Aufsicht im Vollbad desinfiziert wurde

Die Bekanntgabe des Erlöschens der Seuche erfolgt wie die des Ausbruches

DIE MENSCHENPOCKEN IM BILD



Variola discreta
Kranke Kinder aus Indien



Variola discreta

Patienten aus Bombay

Oben Mäßige Ausprägung des Exanthems am Stamm

Unten Säugling mit leichter Erkrankung



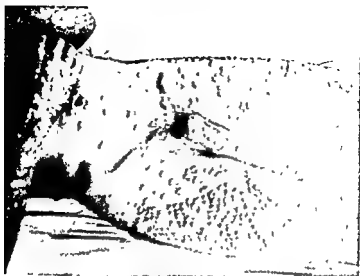
Variola discreta

Beim Säugling können mütterliche Antikörper eine schwerere Erkrankung verhindern
Die zarte Haut begünstigt die Entwicklung eines großblasigen Exanthems



Varicella discreta

Oben Inderin mit pockenkrankem Kind — Unten 16 Tage altes Neugeborenes
Beginn des Exanthems am 6 Tag nach der Geburt



Die Lokalisation des Exanthems

Dichtstehend an den Extremitäten und am Kopf, auch Penis und Skrotum befallen
Der Leib oft ausgespart



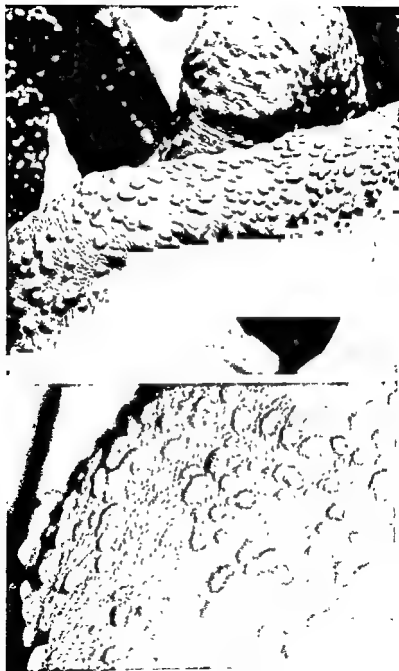
Die Lokalisation des Exanthems

Auch die Handflächen und Fußsohlen sind befallen. Bevorzugt sind die Stellen, wo die Haut irritiert wurde — Unten rechts: Pusteln auf alter Narbe



Die Lokalisation des Exanthems

Oben: Pustel auf der Oberen — Unten: Pustel auf der Unterlidkante

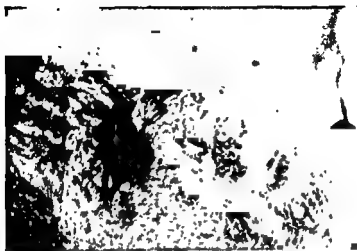


Das Pustelbild
Reife Pusteln vor der Nabelbildung



Das Pustelbild

Oben Links das Bläschenstadium rechts die reifen Pusteln \times T mit beginnender Nabelung \downarrow Unten Links reife Pusteln einige konfluierend Rechts reife Pusteln
Das Bild läßt die Entwicklung der Blasen aus der Tiefe erkennen



Das Bild der Abstruppung

Sie setzt Ende der zweiten Krankheitswoche in der Reihenfolge der Pustelbildung ein und ist erst nach 4—5 Wochen beendet



Das Bild der Abschuppung

Variola aus Westafrika im Krustenstadium

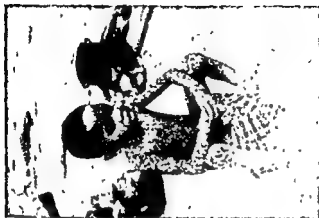


Indische Mutter mit Kind nach Abfall der Krusten

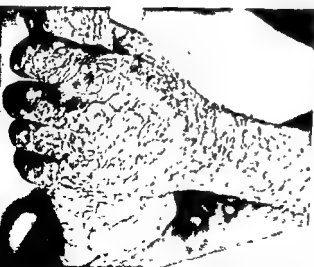


Nach dem Kautschuk

Eine mehr oder weniger tiefe Naht, zeigt den Sitz der weißen Haut (links) gerötet auf der linken Seite

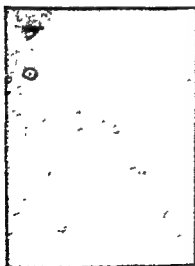


von der linken Seite

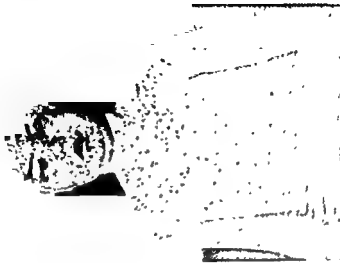


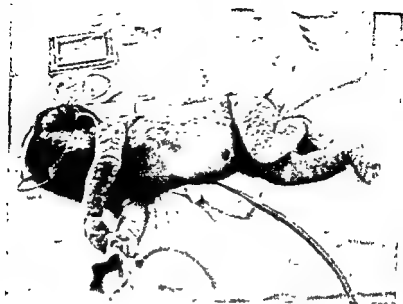
Das Bild der Abschuppung

Oben Oft löst sich die ganze Fußsohle ab und hat dann lange Arbeitsunfähigkeit zur Folge — Links Abschuppung an den Händen — Rechts Das Narkengesicht



Die Kari-Allen — Das Bild der Kari-Allen
 in ihrem Fahren von innen und reifen Fahren
 (Kari-Allen) — Sie kommen nicht aus der Tiefe sitzen
 oder klettern wie ein Wassertropfen auf der inneren
 Wand — Kari-Allen Wassertropfen am Stamm
 der Kari-Allen am Stamm





Schwerere Verläufe der Variola major

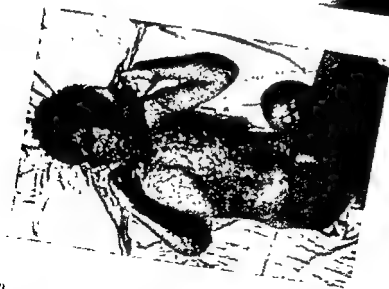
Oben Moribunder Säugling

Unten Cerebrale Symptome in der 2 Krankheitswoche



Schwerere Verlünfte — *Variola semiconfluens und conflans*

Zusammenhängende Pusteldecke im Gesicht — Schwellung von Mund und Nase —
starker Schleimhautbefall



Schwere Verläufe — *Varicella confusa*
 Patienten aus Indien. Das dichtstehende Exanthem bildet stellenweise
 eine zusammenhängende Pustelfeld.



Schwere Verläufe

Oben Die asthenschen Pocken (suppressed form)

Mitte und unten Das Exanthem entwickelt sich nicht zur vollen Reife
Oft folgen Blutungen in die Blasen und es entsteht eine hämorrhagische Variola



Schwerer Verlauf

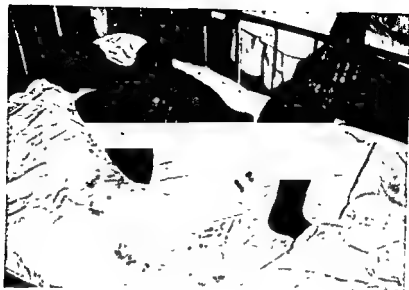
Sekundär hamorrhagische Variola — Blutungen in die Pusteln und folgend
allgemeine Blutungen



Schwerer Verlauf

Oben Variola confluens — Beginnende Blutungen

Unten links und rechts Ausgedehntere Blutungen in die Posteln



Schwerer Verlauf

Sekundär hamorrhagische Variola — Blutungen in die Pusteln Entwicklung einer allgemeinen hämorrhagischen Diathese — Oben Sekundäre Orchitis



Schwerer Verlauf
Sekundär hämorrhagische Variola



Schwerer Verlauf

Sekundär hämorrhagische Variola moribunde Patienten



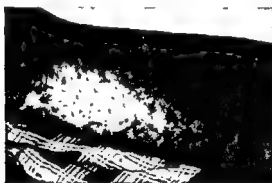
Pflege der Kranken
Krankensaal in einem Pockenspital in Indien



Purpura variolosa

Die primär hämorrhagische Variola

Oben Hautröte, Blutung aus Injektionsstelle (Kissen) — Unten Subkonjunktivale Blutung ist ein Frühsymptom dieser schwersten Form der Krankheit



Purpura variolosa

Aus dem petechialen Rash (Mitte) entwickelt sich in Stunden die allg
hämorrhagische Diathese (oben) Frühzeichen Subkonjunktivale Blutung
Beachte Impetiarbe am Unterarm (Mitte)



Purpura variolosa

Oben und Mitte 15-jährige Patientin erstgeimpft gravide, mit petechialem Exanthem Blutungen aus allen Körperöffnungen, Lungenödem eine Stunde vor dem Tod. —

Unten Petechiales Exanthem mit pemphigusähnlichen Blasen



*Sekundärinfektion
nach Variola*

Oben Osteomyelitis
des rechten Ellenbogens
Mitte Orchitis in der
4 Krankheitswoche



Variola minor (Alastrim)

Patient aus Äthiopien



Variola minor (Alastrim)

Patient aus Westafrika — massives Pustelalexanthem
von opaker Farbe — guter Allgemeinzustand



Variola minor

Frauen aus Franz-Senegal —
Links oben Kind am Rücken
der Mutter mit schwachem
Exanthem. — Rechts oben
Frau mit Alastrimnarben.
Kind ist nicht erkrankt



Die modifizierte Variola — Inkubationsimpfung

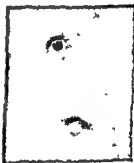
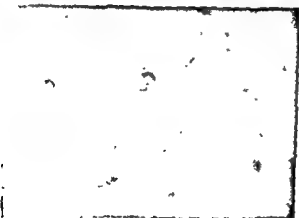
Die Vakzination erfolgte nach
der Infizierung, aber noch so
frühzeitig, daß die rascher ein-
setzende Vakzineimmunität
das klinische Bild der Variola
noch beeinflussen konnte. Es
entwickelte sich nur ein
papulöses Exanthem.
Beachte die Lokalisation von
Variolapusteln am Randwall
der Vakzineeffloreszenz



*Die modifizierte Variola —
Oben Inkubationsimpfung
Das Exanthem entwickelt sich
nur bis zum papulösen Stadium*

*Das Exanthem bei Variolois
— Mitte rechts Papel-Pustel-
Bläschen verschiedene Reife-
stadien, die bei Variolois gleich-
zeitig auftreten — Mitte links
Buntes Bild durch verschiedene
Reifestadien*

*Unten rechts Vesikulöser Aus-
schlag bei Variolois Bläschen
sitzen etwas oberflächlich
(Photo Prof. Matthes) —
Unten links Maculo-papulöser
Ausschlag
(Photo Prof. Matthes)*





Variolous

Das Bild der Variola beim Geimpften

Oben Pockenranke Inderin aus Delhi

Unten Patientin aus Heidelberg (Photo Prof. Matthes)



Oben Besuch in einem indischen Pockendorf — Unten links Die Götter Indiens
im Kampf gegen die Krankheit Eingang zum Tempel der Pockengöttin Shitla
Unten rechts Ein Opfer vor dem Heiligtum

Literatur

- [illegible]

Sachverzeichnis

- Aaspocke, s. *Variola ovina gangraenosa*
 Abortus b. *Variola*, 145
 Affenpocken, 239 f., Abb. 52
 Alastrim, s. *Variola minor*
 Alastrimvirus, 87 f.
 Amias, s. *Variola minor*
 Antigengemeinschaft, 7
 Antikörper, 45 f., 122, 166
 —, antitoxischer Faktor, 123
 —, hämagglutinationshemmende, 6, 48—49, 79, 80, 187, 190
 —, komplementbindende, 6, 46, 48, 80, 176, 187, 190
 —, neutralisierende, 6, 45, 46, 49, 79, 123
 —, präzipitierende, 8, 46—49, 80
 Asthenische Pocken, 155, XIX

 Ballonierende Degeneration, 146
 Bekämpfungsmaßnahmen bei Menschenpocken, 206 f.
 — in Endemiegebieten, 206 f.
 — im Inland, 205 f.
 Bekämpfungsmaßnahmen bei Tierpocken, 246 f.
 Birch-Hirschfeldsche Körperchen, 24
 Blattern, s. *Variola*
 Bollingerische Körperchen, 23, 24
 Bollinger-Beudantsche Körperchen, 24
 Borrelische Körperchen, 10, 24
 Brandpocke, s. *Variola ovina gangraenosa*
 Buds, 85
 Büffelpocken, 92, 225

 Cowpox-Vaccinia-Virus, 9, 91

 Diagnose der *Variola*, 181 f.
 —, epidemiologische Daten, 183
 —, klinisches Bild, 181—183, 190
 —, Laboruntersuchungen, 184—187, 190, 191
 Differenzierung der Pockenviren, 30 f., 81, 88
 — im bebrüteten Hühnersei, 30—37
 — im Versuchstier, 37, 39
 — durch Kreuzimmunitätsprüfung und serologische Reaktionen, 38
 Disposition, 120 f. Abb. 30
 Dromedarpocken, 7

 Einschnittzellkultur, 57, 58
 Einschlusskörperchen, 6, 22 f., 52, 56, 78, Abb. 8
 Ektromelie, s. Mäusepocken
 Elementarkörperchen, 10 f., Abb. 1
 —, Aufbau, 21, Abb. 7
 —, Darstellung, 11 f.

 Elementarkörperchen, Darstellung
 Dunkelfeld, 15
 —, — Elektronenmikroskop, 15, 16
 —, — Fluoreszenzfbg. n. Hagemann, 15
 —, — Giemsa-fbg., verlängerte, 12
 —, — Phasenkontrast, 14
 —, — Versilberung nach Fontana-Tribondeau-Morosow, 11, 12
 —, — Viktorjablovskij nach Herzberg, 12—14
 —, Entwicklung, 15—17
 —, Morphologie, 17, Abb. 3, 4 u. 5
 Elution, 44
 Epidemiologie, 100 f.
 Eselpocken, 7

 Fluoreszenzfbg. nach Hagemann, 15

 g-Antigen, s. V-Antigen
 Geflügelgrippe, s. Geflügelpocken
 Geflügelpocken, 27, 28, 79, 242 f., Abb. 50 u. 51
 Geflügelpockenviren (*Poxvirus avium*), 33, Abb. 13
 —, Hühnerpockenvirus (H-Virus), 243, Abb. 10
 —, Taubenpockenvirus (T-Virus), 243
 —, Kanarienvirus (S-Virus), 11, 243, Abb. 7
 —, Putenpockenvirus (P-Virus), 243
 Gewebekultur, 55 f.
 —, Einschnittzellkultur, 57, 58
 —, Martland-Kultur, 57
 —, Plasmakultur, 57
 Gewebliche Immunität, 123
 Giemsa-fbg., verlängerte, 12
 Guarnierische Körperchen, 85, Abb. 23
 s. a. Elementarkörperchen

 Hämagglutinationshemmungsreaktion (HAH), 45, 46, 80, 81, 176, 187, 190
 Hämagglutinine, 6, 39, 42, 45
 Herpesvirus, 82
 Hodenvakzine, 9, 71, 72
 Humanisierte Lymphe, 75, 76

 Immunität, 122 f., 169
 Immunitätsreaktionen in Gewebekulturen, 60—62
 Impfschutz, 189, s. a. Immunität
 Infektiosität d. Variolakranken, 119, 120, 202
 Instillatkörperchen, 10
 Inkubationsimpfung, 173 f., 215, XXXI, XXXII
 Inkubationszeiten, 166, 169, 179, 189, 199, 204

V-Antigen, 45, 79
 V-Antikörper, s. komplementbindende Antikörper
 Vakzinale Frühreaktion, 188
 Vakzinevirus, 9, 40 f., 92
 —, Antigenstruktur, 45
 —, Biologie, 42—44
 —, Chemie, 41, 42
 —, Morphologie, 10, 40, 41, Abb. 1, 6 u. 7
 —, Rekombination, 45
 —, Tenazität, 49—50
 —, Toxin, 44
 —, Züchtung, 50 f.
 —, — Affe u. Großtier, 75
 —, — Gewebekultur, 55—62, Abb. 14 u. 15
 —, — Hühneret, 51, 52, 51—54, Abb. 11
 —, — Kaninchen, 62 f.
 —, — — intrazerebrale Inf., 69
 —, — — intrakutane Inf., 64—66, Abb. 16 u. 17
 —, — — intratestikuläre Inf., 71—72
 —, — — intravenöse Inf., 69
 —, — — korneale Inf., 70, 71
 —, — — s. a. Paulscher Vers.
 —, — — kutane Inf., 66—69, Abb. 14
 —, — — zisternale Inf., 70
 —, — Ratte, 75
 —, — Maus, erwachsen, 73, 74
 —, — Maus, infantil, 74, 75, Abb. 19
 —, — Meerschweinchen, 72
 —, — Mensch, 75, 76 s. a. Var. inoculata
 Varinla 97 f.
 —, Geschichte der Seuche, 97—100
 —, Pathogenese, 26, 27, 100 f.
 Variola compressae 235
 Variola confluens 81, 153 f., Abb. 35
 XVII, XVIII, XXI
 Variola fulminans 160
 Variola inoculata 124, 176, 177
 Variola major 124 f.
 —, Antikörperbild, 47, 79—81, 97
 —, Blutbefunde, 113, 114, 134—137
 —, Inkubationsstadium, 124 f.
 —, Initialstadium, 125 f., 192
 —, Eruptionsstadium, 125 f. s. a. Pockenexanthem
 —, — Hautsymptome, 125—131, 115, 1—VII
 —, — Schleimhautsymptome, 131, 132
 —, — sonstige Symptome, 134, 137—139
 —, Suppurationsstadium, 118, 130
 —, Stadium der Abheilung, 139—141, X—XIV
 Variola minor 178 f., XXIX—XXXI
 Variola des Neugeborenen 165 f., IV
 Variola ovina gangraenosa 25 f.
 Variola ovina haemorrhagica pustulosa s. nigra 235
 Variola ovina sine exanthemate 235

Varicella pustulosa haemorrhagica, s. aek haemorrhag. Var.
 Variola sine exanthemate 175, 176, 202, 204 s. a. Variolosa
 Variolation s. Variola inoculata
 Variolavirus, 73 f.
 —, Antigenstruktur, 79
 —, Einschlusskörperchen, 78
 —, Morphologie, 78
 —, Tenazität, 81, 92
 —, Toxin, 115
 —, Züchtung, 82 f.
 —, — Gewebekultur, 82—85, Abb. 25
 —, — Hühneret, 83, 85, 82, Abb. 20—22
 —, — Tier, 85—87, 90, 91
 Variole bronze 160
 Variole hemorrhagique primitive, s. prim. haemorrhag. Var.
 Variolide 169
 Variolosa 90, 81, 113, 124, 127, 167 f., 207, Abb. 37 u. 39, XXXI, XXXIII s. a. Var. sine exanthemate
 Verbreitung der Pocken, 100 f., Abb. 25
 — Afrika, 104, 105
 — Amerika, 103, 104
 — Asien, 105—110, Abb. 26 u. 27
 — Europa, 102, 103 f., 175, 195 f.
 — — Berlin 1959, 205
 — — Glasgow 1950, 195 f., Abb. 40
 — — Hamburg 1957, 205
 — — Heidelberg 1954, 59, 172, 202 f., Abb. 42
 — — Vannes 1934, 55, 176, 200 f., Abb. 41
 Verursacher nach Fontana-Tribondeau-Morotow 11, 12
 Viktoriaablaufg. nach Herzberg 12—14
 Virämie 113—115, 117
 Viren der Pockengruppe 5 f.
 — antigene Struktur, 6
 — Biologie, 5, 43, 44
 — Morphologie, 5
 — Mutationen u. Modifikationen, 5
 — Systematik, 5—9
 — Tenazität, 5
 — Wirtsspezifität, 5, 220
 Viroploxmazonen 5, 16, Abb. 2 u. 9
 Virus des Kehlkopfepithelioms des Menschen 7
 Virus der Pustular dermatitis der Schafe 7
 Virus der Stomatitis papulosa des Rindes 7, 21
 Warzenpocken s. Var. compressae
 White-pox s. Var. minor
 Ziegenpocken 236 f.
 Ziegenpockenvirus 7, 9, 37, 236
 Zythopathogener Effekt 56—59, 84, 85, Abb. 14 u. 15

